

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования  
«Ярославский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Павленко Василиса Александровна**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

Специальность

14.01.08 - Педиатрия

14.01.25 - Пульмонология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

**МЕЛЬНИКОВА Ирина Михайловна**

доктор медицинских наук, профессор

**МИЗЕРНИЦКИЙ Юрий Леонидович**

Воронеж, 2016г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>4</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>6</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>12</b>
1.1. Причины, клинико-патогенетические особенности острой бронхиальной обструкции в детском возрасте.....	12
1.2. Нейрогенные механизмы в патогенезе бронхолегочных заболеваний ....	19
1.3. Современные методы респираторной акустики в диагностике функционального состояния органов дыхания .....	27
<b>ГЛАВА 2. СОСТАВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>34</b>
2.1. Состав обследованных детей .....	34
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Статистическая обработка результатов исследования.....	47
<b>ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ .....</b>	<b>49</b>
<b>ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ .....</b>	<b>57</b>
4.1. Функциональные акустические параметры дыхательной системы у обследованных детей .....	57
4.2. Вариабельность параметров сердечного ритма у обследованных детей и их взаимосвязь с функциональным состоянием респираторного тракта.....	68
<b>ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КАТАМНЕЗА ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ .....</b>	<b>77</b>
5.1. Клинико-функциональные и иммунологические особенности в катамнезе у детей, перенесших острый обструктивный бронхит .....	77

5.2. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста .....	94
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>107</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>129</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>131</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>132</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</b>	<b>157</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Амо	-	число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (или попавших в модальный интервал) в % к объему выборки
HF	-	мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний
Ig	-	иммуноглобулин
IL	-	интерлейкин
IC	-	индекс централизации
LF	-	мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний
LF/HF	-	соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента variability ритма сердца
pNN50	-	среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов
RMSSD	-	квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов
SaO <sub>2</sub>	-	сатурация кислорода в крови
SDNN	-	стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов
SI	-	индекс Баевского, индекс напряжения регуляторных систем
φ1	-	коэффициент акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне
φ2	-	коэффициент акустической работы дыхания в среднечастотном диапазоне
φ3	-	коэффициент акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне
АРД 1	-	акустическая работа дыхания в низкочастотном диапазоне
АРД 2	-	акустическая работа дыхания в среднечастотном диапазоне
АРД 3	-	акустическая работа дыхания в высокочастотном диапазоне
АРД общ	-	общая акустическая работа дыхания

БА	-	бронхиальная астма
БОС	-	бронхообструктивный синдром
БФГ	-	компьютерная бронхофонография
ВНС	-	вегетативная нервная система
ВСР	-	вариабельность сердечного ритма
ДИ	-	доверительный интервал
кГц	-	килогерц
ОАА	-	отягощенный аллергологический анамнез
ООБ	-	острый обструктивный бронхит
ОРИ	-	острые респираторные инфекции
ОФВ1	-	объём форсированного выдоха за 1 сек
ППЦНС		перинатальное поражение центральной нервной системы
ФВД	-	функция внешнего дыхания

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Синдром острой бронхиальной обструкции продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии и детской пульмонологии, что обусловлено высокой его распространенностью у детей раннего возраста, сложностью дифференциальной диагностики, неоднозначным прогнозом [32, 109, 135, 153]. Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых 3 лет жизни затруднена, поскольку не существует патогномичных симптомов, позволяющих диагностировать заболевание в этом возрасте, а многие функциональные методы исследования у них недоступны.

Компьютерная бронхофонография позволяет расширить возможности оценки функционального состояния органов дыхания [94, 112, 137]. Однако, работы в этом перспективном направлении пока ещё единичны.

Важное значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит механизмам нейрогенного воспаления, особенно у лиц с перинатальным повреждением центральной нервной системы (ЦНС) [63, 89, 179]. Доступным методом оценки состояния вегетативной нервной системы является анализ вариабельности сердечного ритма [11]. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при синдроме бронхиальной обструкции немногочисленны и достаточно противоречивы, что требует дальнейших исследований [85, 86, 194, 203].

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

**Цель исследования** - обосновать объективные дополнительные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы в раннем возрасте на основе оценки функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит.

### **Задачи научного исследования**

1. Дать клиническую характеристику детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, с учетом наличия у них в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза.
2. Определить показатели компьютерной бронхофонографии у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит, с учётом наличия у них перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени.
3. Проанализировать катамнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, в сопоставлении с функциональными характеристиками состояния дыхательной и вегетативной нервной системы.
4. Определить дополнительные функциональные критерии и алгоритм прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит.

### **Научная новизна**

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

У пациентов со сформировавшейся в раннем возрасте бронхиальной астмой, выявлена взаимосвязь функциональных акустических изменений дыхательной системы с вегетативным дисбалансом, уровнем общего IgE и интерлейкина-17А.

Предложен научно обоснованный алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, учитывающий совокупность клинических данных и параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной

нервной системы, определяемых, соответственно, методами компьютерной бронхофонографии и оценки вариабельности ритма сердца.

### **Практическая значимость**

Показана высокая информативность метода компьютерной бронхофонографии и оценки вариабельности ритма сердца для определения прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте. Разработан алгоритм прогноза у них БА на основе клинических и функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы, включающий, в том числе оценку доверительных интервалов (ДИ) ряда определяемых показателей: APД общ – [3,98-13,20 мкДж]; ф3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

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

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

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

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У детей, перенесших острый обструктивный бронхит в возрасте до 3 лет, при наличии в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени отмечается более высокая респираторная заболеваемость, более длительное купирование и тяжелое течение острого бронхообструктивного синдрома.

2. Для детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, особенно на фоне перинатального поражения центральной нервной системы, характерны выраженные акустические респираторные нарушения в высокочастотном диапазоне; существенные вегетативные изменения,

сопровождающиеся преобладанием парасимпатического тонуса, реактивной напряженностью регуляторных механизмов вегетативной нервной системы.

3. Перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести является фактором риска неблагоприятного прогноза острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста: в анамнезе у этих детей в 2,2 раза чаще отмечаются повторные эпизоды бронхообструкции и более чем в 2,1 раза чаще формируется бронхиальная астма, при этом у них сохраняются стойкие функциональные нарушения дыхательной и вегетативной нервной системы.

4. Нахождение дополнительных функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы в соответствующих доверительных интервалах (ДИ): APД общ – [3,98-13,20 мкДж]; ф3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2] в сочетании с клинико-anamнестическими данными (отягощенный аллергологический анамнез, перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза - церебральная ишемия 1 степени, частая заболеваемость ОРИ, тяжелое течение и длительное купирование бронхообструктивного синдрома) повышают достоверность прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте.

#### **Личный вклад автора**

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

### **Внедрение результатов исследования**

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

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность стационара и поликлиники ГУЗ ЯО детской клинической больницы №1 г.Ярославля, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, в работе Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения РФ.

### **Апробация работы**

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

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Получен патент на изобретение №2570165 «Способ прогнозирования формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы постгипоксического генеза легкой степени тяжести» (опубликовано: 10.12.2015; Бюл.№34).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 251 источник, в том числе 170 отечественных и 81 иностранных. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 29 рисунками, 3 клиническими примерами, содержит 1 приложение.

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Причины, клинико-патогенетические особенности острой бронхиальной обструкции в детском возрасте**

Синдром острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста на протяжении не менее 3 десятилетий продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии и детской пульмонологии, что обусловлено высокой заболеваемостью (4500-7500/100 тыс. детского населения), преимущественным развитием у детей раннего возраста, тяжелым течением, возникновением частых осложнений и неотложных состояний, а также трудностями дифференциальной диагностики [33, 64, 107, 109, 111, 154]. Согласно данным исследований более 50% всех случаев бронхиальной астмы (БА) у детей имеют истоки развития в раннем возрасте, проявляясь повторными эпизодами острого обструктивного бронхита (ООБ) [120, 140, 142, 192].

Комитетом ВОЗ обструкция дыхательных путей определена как сужение или окклюзия дыхательных путей, которая может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц, уменьшения сил ретракции легкого, разрушения дыхательных путей без соответствующей потери альвеолярной ткани и/или компрессии дыхательных путей [105].

У детей раннего возраста клинически синдром острой бронхиальной обструкции проявляется однотипно - остро возникшей экспираторной одышкой в виде шумного дыхания с удлиненным выдохом, вздутием грудной клетки и втяжением ее уступчивых мест, кашлем, диффузными переменными сухими и разного калибра влажными хрипами в легких [105, 107, 129, 205].

Причины и патогенетические механизмы развития бронхиальной обструкции могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей,

от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей, течения антенатального и раннего постнатального периодов [13, 17, 23, 34, 168, 212]. В настоящее время большинством исследователей признается гетерогенность ООБ [12, 22, 26, 32, 58, 119, 126].

Наиболее значимой морфологической особенностью респираторного тракта в раннем детском возрасте считается относительно сниженный просвет бронхов, что значительно влияет на аэродинамическое сопротивление. В первые полтора года жизни 80% всей поверхности легких приходится на мелкие бронхи (диаметром менее 2 мм), тогда как у детей в возрасте 6 лет - только 20% [141]. Кроме того, для детей раннего возраста характерны податливость хрящей бронхиального тракта, низкая ригидность костной структуры грудной клетки, свободно реагирующей втяжением уступчивых мест на повышение сопротивления в воздухоносных путях, а также особенности положения и строения диафрагмы [141, 154, 219, 247]. Существенно влияют на течение бронхообструктивного синдрома (БОС) в детском возрасте особенности структуры бронхиальной стенки: большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, а также высокая вязкость бронхиального секрета, связанная с повышенным уровнем сиаловой кислоты [82, 108, 144, 153, 250].

Большинством исследователей признается влияние факторов преморбидного фона на развитие обструкции. Это токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, наследственная предрасположенность к атопии, рахит, гиперплазия тимуса, раннее искусственное вскармливание, избыточная масса тела, перенесенное респираторное заболевание в возрасте 6-12 месяцев [15, 26, 176, 200, 242].

Раннему развитию БА у детей может способствовать внутриутробная сенсibilизация плода вследствие повышенной проницаемости фетоплацентарного барьера, обусловленной различными воздействиями. Во внутриутробном периоде, во время которого происходит формирование и

созревание легких, даже минимальное воздействие на развитие дыхательных путей плода может иметь большое влияние на риск развития ООБ и БА в будущем [19, 172, 212, 244]. Помимо этого при постнатальной сенсбилизации важное значение имеет избыточная антигенная экспозиция в первые годы жизни ребенка [9, 115].

Среди неблагоприятных факторов окружающей среды, которые могут влиять на развитие БОС, важная роль придается пассивному курению в семье [57, 162]. Под влиянием табачного дыма происходит гипертрофия бронхиальных слизистых желез, нарушается мукоцилиарный клиренс, замедляется продвижение слизи. Пассивное курение способствует деструкции эпителия бронхов. Помимо этого табачный дым является ингибитором хемотаксиса нейтрофилов [26].

Активно продолжаются исследования по определению роли центральной нервной системы (ЦНС) в развитии и течении аллергических заболеваний [28, 128]. Влияние высших отделов ЦНС в значительной степени реализуется через гипоталамус [201]. Этим объясняется и тот факт, что нарушения функции самого гипоталамуса отражаются на развитии аллергических реакций. Неблагоприятным фоном для раннего развития ООБ и БА у детей являются перинатальные поражения ЦНС (ППЦНС) вследствие патологического течения беременности и родов, анте- и интранатальной гипоксии плода, родовых травм. Это определяет чрезвычайную актуальность изучаемой проблемы, так как более чем у половины больных БА на первом году жизни отмечаются признаки ППЦНС [115].

Развитие обструктивного бронхита могут провоцировать самые разные инфекционные агенты и их ассоциации: респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, коронавирусы, бокавирусы, метапневмовирусы, ЕСНО- и Коксаки вирусы и т.д. [236, 248]. Причем у детей раннего возраста респираторно-синцитиальная инфекция и парагрипп III типа являются наиболее частыми в этиологии обструктивных бронхитов [154, 210]. Увеличилась роль до 15-30% микоплазменной и

хламидийной инфекций в развитии обструктивных бронхитов [21, 114, 117, 136, 154]. Инфекция сопровождается повреждением эпителия слизистой оболочки дыхательных путей, что вызывает увеличение чувствительности бронхиальных рецепторов. Повышенная восприимчивость респираторного тракта, особенно нижних дыхательных путей к вирусной инфекции может быть обусловлена атопией и гиперреактивностью бронхов [29, 153].

В патогенезе респираторных заболеваний у детей раннего возраста существенная роль отводится нейроиммунным нарушениям [60, 79, 196, 226]. В последние годы было доказано, что мозг, кроме сложнейших психических и неврологических функций, не только принимает участие в генерации и регуляции иммунного ответа в ЦНС, но и сам является одним из центральных органов иммунной системы [69, 143]. Установлено сходство в организации и функционировании нейронов мозга и клеток иммунной системы [3, 209]. Оказалось, что нейроэндокринные клетки мозга и клетки иммунной системы действуют в тесной кооперации и проявляют признаки сходства в своей организации [4]. Согласно данным современной литературы иммунологические реакции могут рассматриваться как составляющие нейроэндокринной активности [2, 49, 175].

Ряд проводящих путей от ЦНС до иммунной системы имеет потенциальное значение в физиологическом регулировании. Так, симпатическая нервная система возбуждает все лимфоидные органы с норадренергическими волокнами [218]. Выполняя общую функцию поддержания динамического гомеостаза, нервная и иммунная системы взаимодействуют по принципу взаимной регуляции [173], которая обеспечивается комплексом взаимосвязанных механизмов, действующих на межсистемном, системном, клеточном и генетическом уровнях [234]. В осуществлении нейроиммунных взаимодействий участвуют гуморальные регуляторные факторы, влияющие на обе эти системы. Данные факторы синтезируются как в нервной, так и в иммунной системе, имеют идентичную

структуру, воспринимаются идентичным рецепторным аппаратом нейронов и иммунных клеток, модулируя их специфические функции [39, 187].

Кроме этого, период раннего детского возраста сопровождается критическим периодом развития иммунной системы, когда на антигенные воздействия развивается неадекватный или даже парадоксальный иммунный ответ [24, 141]. Начиная с конца первого полугодия жизни, происходит элиминация материнских антител и иммунная система ребенка характеризуется ослаблением гуморального звена [155]. Развивается снижение активности системы местного иммунитета, что способствует повторным острым респираторным вирусным инфекциям. На второй и третий годы жизни дифференцируются клоны В-лимфоцитов, продуцирующие субклассы IgG1 и IgG3, однако синтез субклассов IgG2 и IgG4 запаздывает. Супрессорная направленность иммунной системы сменяется увеличением хелперной функции по отношению к клонам В-лимфоцитов, синтезирующим IgM [71].

Установлены данные об участии в аллергическом воспалении бронхов интерлейкина-17 (IL-17), активизирующего нейтрофилы, хемотаксис и повышающего бронхиальную гиперреактивность [158, 171, 178, 180, 217, 238, 241]. Исследования свидетельствуют, что IL-17 является основным фактором, усиливающим продукцию муцина и гиперплазию бокаловидных клеток в бронхах больных БА [243]. Повышенная концентрация IL-17 обнаружена в легких, мокроте и лаваже больных с БА, а его концентрация коррелировала со степенью тяжести бронхиальной гиперреактивности. Доказано, что у детей с тяжелым течением БА концентрации IL-17 были значительно выше, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением БА (соответственно, 142,04 нг/мл - у детей с легким течением; 180,4 нг/мл - при среднетяжелом течении и 251,25 нг/мл - при тяжелом течении БА) [174, 188]. Кроме того, выявлено, что у пациентов с БА имелись более высокие концентрации в сыворотке крови IL-17 (18,5 нг/мл), чем у здоровых (10,5 нг/мл) [190, 191, 221].

При исследовании экспрессии генов IL-9, IL-17, IL-22 и IL-25 в мокроте и сыворотке крови у взрослых пациентов с БА средней и тяжелой степени выявлено, что экспрессия генов указанных цитокинов была значительно выше у больных БА, особенно при тяжелом течении [239].

В некоторых работах, наоборот, выявлено, что IL-17 не вносит значительного вклада в развитие воспаления дыхательных путей, однако отмечено, что при легкой БА IL-17 оказывает влияние на увеличение количества бокаловидных клеток в дыхательных путях [206]. Показано, что IL-17 может активировать процессы местного воспаления, вызывая выброс провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли - альфа, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, IL-1, IL-6). Кроме того, IL-17 играет роль в отложении коллагена и ремоделировании дыхательных путей [115]. Таким образом, данные об участии IL-17 в патогенезе острой бронхиальной обструкции, в частности БА, противоречивы, что требует дальнейших исследований.

Крайне важны проблемы дифференциальной диагностики обструктивных состояний [142]. Дифференциальный диагноз бронхообструктивного синдрома (БОС) особенно сложен у детей первых лет жизни. Во многом это определяется особенностями легочной патологии в периоде раннего детства, большим количеством возможных этиологических факторов формирования ООБ и отсутствием высокоинформативных отличительных признаков при бронхиальной обструкции различного генеза [56, 84].

ООБ следует дифференцировать со многими заболеваниями, протекающими с БОС, такими как: БА; бронхолит; бронхолегочная дисплазия; пороки развития бронхолегочной системы; инородные тела трахеи, бронхов, пищевода; аспирационный синдром; заболевания сердечно-сосудистой системы врожденного и приобретенного характера; наследственные аномалии обмена; заболевания центральной и периферической нервной системы; иммунодефицитные состояния,

протекающие с поражением легких; тимомегалия; гельминтозы [26, 109, 110, 111].

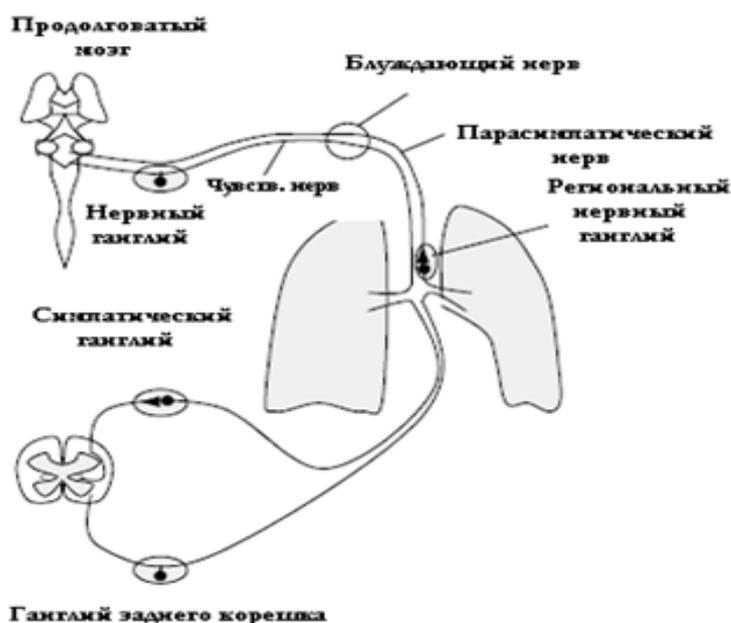
Дифференциальная диагностика ООБ и БА обычно вызывает наибольшие затруднения у практических врачей, что связано с аналогичной клинической картиной, сходными рентгенологическими, функциональными и лабораторными (в том числе иммунологическими) изменениями. В 80% случаев БА у детей формируется в раннем возрасте, причем нередко уже на первом году жизни [106, 109]. При обследовании детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет с ООБ и повторными эпизодами бронхиальной обструкции, развившимися на фоне острой респираторной инфекции (аденовирусной, респираторно-синтициальной инфекции, парагриппа, гриппа В, вирусно-хламидийной и вирусно-микоплазменной ассоциаций) выявлено, что повторные эпизоды ООБ более характерны для аденовирусной инфекции (33,3%), вирусно-хламидийной (60%) и вирусно-микоплазменной (100%) ассоциаций. Установлено, что у 33,3% детей, перенесших ООБ, формируется БА, причем чаще всего трансформации в БА (20%) развиваются при вирусно-микоплазменной инфекции [36]. В то же время, Ж.Х. Исангужиной (2010) при проведении ретроспективного исследования установлено, что БА сформировалась только у 15% детей, перенесших обструктивный бронхит в раннем возрасте, а у 13% пациентов после эпизода острого БОС наблюдались частые респираторные заболевания [62].

Таким образом, анализ современной литературы свидетельствует о том, что причины и патогенетические механизмы развития бронхиальной обструкции могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста детей, от их анатомо-физиологических и иммунологических особенностей, преморбидного фона. Помимо этого, на сегодняшний день не существует каких-либо абсолютных критериев, позволяющих диагностировать БА в раннем возрасте, однотипность клинических симптомов при ООБ и БА делает затруднительным раннюю верификацию диагноза, а, следовательно,

замедляет своевременное назначение этиопатогенетической терапии, что требует дальнейших исследований в данном направлении.

## 1.2. Нейрогенные механизмы в патогенезе бронхолегочных заболеваний

Важная роль в патогенезе бронхообструкции отводится нейрогенным механизмам [163, 227, 232]. Еще в начале прошлого века академиком И.П. Павловым было доказано определяющее влияние центральной нервной системы (ЦНС) на деятельность различных внутренних органов и систем. Установлено, что существует два рода нервов: сосудорасширяющие (депрессорные) и сосудосуживающие (прессорные), регуляция работы которых происходит при действии каких-либо раздражителей. Было доказано, что центр внутреннего раздражения находится в продолговатом мозге [6, 123]. Анатомическая схема иннервации дыхательных путей представлена на рисунке 1 [201].



**Рис.1. Схема иннервации дыхательных путей [201].**

Блуждающий нерв поставляет все парасимпатические, преганглионарные нейроны и большинство волокон чувствительного нерва. Волокна симпатического нерва происходят от симпатических цервикальных

и грудных ганглиев. Меньшая часть волокон чувствительного нерва происходит от заднего корешка ганглия.

Автономный неврологический контроль респираторного тракта осуществляется классическими холинергическими и адренергическими механизмами, а также неадренергическими нехолинергическими нервами и различными нейропептидами идентифицированными в дыхательных путях [208]. Причиной изменения бронхиального тонуса считается нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и адренергическая система) и ингибирующими ( $\beta$ -адренергическая и неадренергическая ингибирующие системы) [180].

Неадренергические нехолинергические нервы - это 3-я автономная нервная система легких состоит из 2 частей: неадренергических тормозящих нервов, вызывающих при стимуляции бронходилатацию, и нехолинергических активирующих нервов, вызывающих бронхоспазм. Поскольку основными нейротрансмиттерами или медиаторами этой системы являются нейропептиды, то неадренергические нехолинергические нервы были названы "пептидергическими" [89]. В последние годы нейропептидам отводится существенная роль в возникновении и поддержании воспалительных реакций, в развитии гиперчувствительности дыхательных путей и приступов бронхообструкции [31, 163, 166, 180, 184, 185, 245].

В легких человека обнаружено более 10 регуляторных нейропептидов, среди которых наиболее изучены субстанция Р, нейрокинин А, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный интестинальный пептид, опиоидные нейропептиды [88, 89, 215, 225].

Основным нейропептидом и медиатором нейрогенного воспаления, способствующим гиперсекреции слизи, отеку, сокращению гладкой мускулатуры, сосудистому спазму, признается субстанция Р, которая является нейротрансмиттером нехолинергических возбуждающих нервов и участвует в механизме высвобождения гистамина из тучных клеток кожи [118, 183]. Показано, что при длительно сохраняющемся воспалительном

процессе происходит пролиферация нервных волокон, несущих субстанцию Р с увеличением высвобождения нейропептида [115].

Вазоактивный интестинальный пептид является не менее важным регулятором бронхиального тонуса и наиболее мощным эндогенным бронходилататором из известных в настоящее время и, как показано в целом ряде экспериментальных работ, противодействует бронхоспазму [180, 183]. Вазоактивный интестинальный пептид способен расслабить трахеобронхиальную мускулатуру и предотвратить или снизить бронхоконстрикцию, вызванную гистамином, серотонином, простагландинами, нейрокинином А (рис.2) [201]. В дополнение к расслаблению гладкой мускулатуры вазоактивный интестинальный пептид подавляет высвобождение медиаторов воспаления в дыхательных путях [228].



**Рис.2. Действие вазоактивного интестинального пептида в дыхательных путях [201].**

Известно, что бронхи человека отвечают на воздействие вазоактивного интестинального пептида расслаблением, бронхиолы же интактны. Отмечено, что в приступном периоде БА уровень субстанции Р в плазме крови увеличивался, а содержание вазоактивного интестинального пептида - снижалось [89, 149, 166].

Активизировался научный поиск по определению роли эндогенных опиоидов, в частности  $\beta$ -эндорфина, в аспекте их участия и регуляции

нейроэндокринной системы. Так, установлено, что  $\beta$ -эндорфин является гормоном, лимитирующим стресс-индуцированную секрецию кортизола и адренокортикотропного гормона, определяющим иммунный статус [69]. Характеризуя динамику уровня  $\beta$ -эндорфина у детей в периоде обострения БА, было отмечено, что сниженный уровень  $\beta$ -эндорфина в постприступном периоде может свидетельствовать о запаздывании реакции эндогенной опиоидной системы на провоцирующий стрессогенный фактор - приступ удушья, тем более повторяющийся [65]. Исследования показали, что у детей с тяжелой БА в периоде обострения на фоне последствий перинатального поражения нервной системы отмечался более высокий уровень  $\beta$ -эндорфина, чем у детей, не имевших перинатального поражения [89].

Исследования нейропептидов в педиатрической клинике продолжаются, и они весьма перспективны в плане разработки новых патогенетически обоснованных терапевтических воздействий при БА [166, 204, 237].

Совершенно очевидно, что перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) является неблагоприятным фоном для раннего развития острого обструктивного бронхита (ООБ) и БА у детей [149, 169, 170, 177]. ППЦНС может приводить к функциональной неустойчивости подкорковых, стволовых и спинальных структур мозга, регулирующих функции респираторной системы, что в свою очередь, способствует формированию бронхолегочной патологии [59, 115, 135, 170]. На долю перинатального поражения головного мозга приходится от 60 до 70% всех неврологических заболеваний детского возраста [27, 37,38, 124, 125, 195]. Если при неблагоприятном течении беременности риск формирования БА увеличивается в 1,9 раза, то при наличии ППЦНС этот риск возрастает в 2,8 раза [30].

По данным литературы у 60% детей, больных БА, имеются изменения на электроэнцефалографии, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс стволовых и гипоталамических структур головного мозга, нарушениях корково-подкорковых взаимоотношений [115]. Результаты

рентгенологических и электрофизиологических методов исследований свидетельствуют о взаимосвязи неврологических проявлений с клиническими проявлениями БА у детей, имевших в анамнезе ППЦНС [78]. Информативны изменения эхоэнцефалоскопии, которые чаще всего проявляются расширением желудочковых систем мозга - III и боковых желудочков, смещением срединных структур мозга, усилением эхопульсации. Исследование биоэлектрической активности мозга выявляет у детей, больных БА, имевших ППЦНС, признаки, указывающие на резидуально-органическое поражение нервной системы, вероятную дисфункцию глубоких базально-диэнцефальных и стволовых структур мозга [164]. У детей с ППЦНС отмечена более ранняя манифестация и более тяжелое течение БА, а также выраженная поливалентная сенсibilизация [115].

По данным исследований последних лет, наиболее значимый ущерб становлению функций ЦНС плода и новорожденного наносит перинатальная гипоксия [100, 152], являясь пусковым механизмом в цепи патологических реакций, приводящих к возникновению широкого спектра нейросоматических отклонений в последующие возрастные периоды [40, 130].

В условиях дефицита кислорода fetalный мозг испытывает срыв гомеостатических механизмов с развитием значительных метаболических нарушений [44, 66, 240]. Действие гипоксии в конечном итоге формирует целый симптомокомплекс расстройств как центральной, так и периферической нервной системы. При гипоксии страдают не только каждый из этих участков, но и система их взаимодействия между собой, клинически это может проявляться вегетативно-висцеральными дисфункциями в виде дисбаланса между возбуждающим и тормозящим влиянием, приводящее к чрезмерной «судорожности» дыхательных путей при БА [41, 63].

Так, у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности, в дошкольном и школьном возрасте достоверно

чаще выявляется гиперреактивность бронхов, выражающаяся в частых повторных эпизодах обструктивного бронхита и раннем формировании БА [78]. В результате проведенных наблюдений выявлена высокая частота (до 36%) возникновения повторных ООБ и формирования хронических бронхолегочных заболеваний в первые 3 года жизни у детей, получавших в неонатальном периоде респираторную поддержку (искусственная вентиляция легких, НСРАР и др.) по поводу дыхательных расстройств. Наиболее часто (более чем у трети этих детей) встречалась БА [42, 167]. По данным К.А. Арутюнян (2004), у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии в 3 раза чаще отмечалось развитие ООБ при ОРИ, чем у детей без поражения нервной системы [8].

Имеются сведения о том, что при ППЦНС поражаются надсегментарные центры, находящиеся под влиянием коры головного мозга, что вызывает нарушение тонкой регуляции и координации деятельности вегетативной нервной системы (ВНС) [169, 170]. Поэтому, формирование хронической патологии дыхательных путей сопровождается характерными изменениями функционального состояния ВНС, дисбалансом симпатического и парасимпатического её звеньев [64, 85, 116, 133, 251]. Изменение вегетативного гомеостаза часто сопряжено с респираторными нарушениями. Так, у детей при вегетативных дисфункциях отмечаются жалобы на кашель, затрудненное дыхание, одышку, чувство удушья [1, 55, 113, 147].

В последнее время авторы уделяют большое внимание оценке состояния ВНС при бронхиальной обструкции [43, 68, 134, 189, 235], однако данные о функциональном состоянии ВНС у пациентов с БА достаточно противоречивы [86, 87, 99, 203]. Это связано, с одной стороны, со сложностями, возникающими при определении параметров ВНС, которые могут меняться у одного и того же больного в динамике заболевания, с другой – с различиями в методических подходах, используемых при изучении данной проблемы [50, 194, 214, 230].

Большинством авторов подтверждается преобладание парасимпатического тонуса ВНС у пациентов с БА [122, 195]. В ходе проведения исследования функционального состояния ВНС у детей с повторными ООБ установлено, что при данной патологии встречаются все варианты исходного вегетативного тонуса, но чаще - ваготонический (63,3%). Была выявлена высокая корреляционная зависимость ( $r=0,8$ ) между гиперреактивностью бронхов и ваготоническим исходным вегетативным тонусом, частотой, длительностью повторных эпизодов ООБ у обследованных детей [7].

В исследовании Е.М. Гурьяновой выявлено, что больным БА свойственен парасимпатический исходный вегетативный тонус с большим холинергическим эффектом влияния на вариабельность сердечного ритма (ВСР). Установлено, что спектральные характеристики ВСР (мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний (HF), частота, на которой наблюдается максимум в спектре низкочастотного компонента вариабельности (MLF)) являются маркерами патологической вегетативной регуляции. При нагрузке (ортостатическая проба) регуляция у больных БА характеризуется повышенной активацией симпатического отдела ВНС независимо от исходного тонуса [43].

Некоторые авторы считают, что обострение БА у детей сопровождается повышением симпатических влияний ВНС, а физическая нагрузка в период обострения БА у 50% детей, независимо от тяжести течения заболевания, вызывает сдвиг кардиоинтервалографических показателей в сторону парасимпатикотонии за счет понижения активности симпатического звена и повышения активности парасимпатического звена ВНС [85, 132, 231].

Проводилась оценка ВСР и спирометрия у пациентов с БА и здоровых лиц. У больных БА отмечалось увеличение симпатической модуляции ВНС, что характеризовалось повышением мощности спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний (LF)

(соответственно,  $50,4 \pm 17,1$  и  $29,2 \pm 11,1\%$ ), снижением мощности спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF) (соответственно,  $49,4 \pm 17,1$  и  $70,7 \pm 11,1\%$ ), повышением частоты сердечных сокращений (соответственно,  $82,6 \pm 10,0$  и  $72,4 \pm 7,6$  уд/мин) и более низкими значениями среднеквадратического отклонения длительности интервалов (R-R) (соответственно,  $746,4 \pm 92,1$  и  $846,4 \pm 81,4$  мс). При этом отмечались высокие корреляции между ОФВ1 и показателем энтропийной характеристики матрицы вероятности переходов кардиоинтервалов (SD2) ( $r=0,78$ ) [198, 199].

По мнению М.Г. Ключевой, развитие БА у детей характеризуется фазовыми изменениями параметров вегетативного статуса. Так, обострение этого заболевания сопровождается преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС, а в ремиссию БА установлено преобладание парасимпатического отдела ВНС, выраженность ваготонии коррелирует с тяжестью заболевания [77].

Интерес к изучению вегетативной регуляции у больных БА в настоящее время связан не только с пониманием процессов патогенеза [180], но и необходимостью исследований с точки зрения разработки новых подходов к терапии [99, 211].

Рецепторный дисбаланс также является предрасполагающим фактором манифестации БА у детей. В настоящее время имеется предположение о дефекте генного локуса, кодирующего  $\beta_2$ -адренорецепторы. Неустойчивость регулирующих респираторный комплекс подкорковых и спинальных структур мозга, вегетативной нервной системы, приводящая к функциональным нарушениям респираторной системы, в большинстве случаев является следствием патологии внутриутробного развития, перинатального поражения ЦНС. В развитии гиперреактивности бронхов важное значение придается как первичным (наследственным), так и вторичным паторецепторным (неиммунным) механизмам в виде повышенной чувствительности ирритативных рецепторов бронхов (адренорецепторов,

M2-ацетилхолиновых рецепторов и др.), что требует дальнейших исследований [72, 76, 112, 145, 159].

Таким образом, роль нейрогенных механизмов в развитии респираторной патологии несомненна. Исследования в данном направлении чрезвычайно перспективны в плане определения значения нейроиммунных механизмов в развитии острого обструктивного бронхита, в формировании, ранней манифестации БА, и в конечном итоге все это будет способствовать эффективной профилактике данной патологии в детском возрасте.

### **1.3. Современные методы респираторной акустики в диагностике функционального состояния органов дыхания**

Определение функционального состояния органов дыхания крайне необходимо для ранней диагностики патологических процессов легких, снижения заболеваемости бронхолегочной системы, улучшения лечения больных, а также объективной оценки состояния пациентов [34, 54, 90, 112]. В последние десятилетия, наряду с традиционными методами функционального исследования легких, такими как спирография, пневмотахометрия, пикфлоуметрия, эргоспирометрия, бодиплетизмография, осциллометрия и др. в клинической практике стали появляться высокоэффективные, неинвазивные методы акустической диагностики, базирующиеся на применении новейших достижений акустоэлектроники и компьютерных технологий [45, 112, 181, 213].

Известно, что еще врачи Древней Греции и Древнего Китая в целях диагностики выслушивали шумы, возникающие в организме. Новейший период в изучении акустики респираторного тракта начался во второй половине XX века с применением цифровых электронных средств и технологий для регистрации акустических сигналов. Компьютерная система регистрации звуков дыхания позволяет сохранить информацию и многократно использовать ее в дальнейшем для анализа и систематизации полученных данных [160]. В настоящее время в мире активно осуществляются исследования, финансируемые европейской комиссией по

стандартизации компьютерного анализа дыхательных звуков (CORSA - Computerized Respiratory Sound Analysis) [46].

На характер дыхательных шумов влияет множество анатомо-функциональных особенностей пациента, в том числе антропометрические данные, возраст, пол, а также состояние паренхимы, скорость движения воздуха, наличие патологических препятствий на его пути [197, 202]. Было отмечено, что два различных механизма проведения дыхательных звуков к грудной стенке - респираторные пути и ткани легких - создают эффекты взаимной маскировки, которые и затрудняют объективную интерпретацию аускультативных феноменов [51, 80].

Компьютерный анализ респираторных звуков в отличие от субъективного выслушивания позволяет объективизировать длительность и интенсивность хрипов, что особенно важно в раннем детском возрасте [61, 148].

Одним из методов акустической диагностики, основанном на анализе трахеальных шумов, является трахеофонография форсированного выдоха [93]. В ходе исследования доказано, что у лиц с БА, имеющих подтвержденные нарушения бронхиальной проходимости, трахеофонография форсированного выдоха была в 1,3 раза чувствительнее компьютерной спирографии (соответственно, 85 и 65%;  $p < 0,05$ ) [41].

Для акустической оценки степени воздухонаполнения легочных тканей предложена методика пневмофонографии, основанная на исследовании звуков голоса с разделением воздушного и структурного проведения [18, 81]. При спектральном анализе пневмофонограмм у детей с пневмонией выявлен резкий резонанс амплитуд в зоне поражения [20]. Предлагаемый метод сопоставим по чувствительности с рентгенографией органов дыхания (95,9%) и более чем в 2 раза превосходит субъективную оценку проведения голоса на грудную стенку (40,5%) [83, 98].

Была разработана новая акустическая методика вибрационной диагностики (Vibration Response Imaging), позволяющая визуализировать

функциональное состояние легких на основе вибрации, возникающей вследствие движения воздушного потока в легких. Этот метод обеспечивает количественную оценку функционального состояния легких на основе акустических сигналов [207, 223].

Представляет интерес метод компьютерной респиросонографии, основанный на регистрации звуков дыхания с помощью высокочувствительных акселерометров. При обработке звуковых образцов у детей с клиническими симптомами БОС выявлено перераспределение спектров звука легкого в сторону более высоких частот, а также восходящее изменение средних частот. Также отмечено, что не всегда интенсивность жесткого дыхания, выслушиваемого через стетоскоп, соответствует тяжести бронхиальной обструкции [61].

Среди методов акустической диагностики особое место занимает одна из новых технологий акустического мониторинга респираторных шумов и оценки течения острой и хронической бронхолегочной патологии с помощью прибора PulmoTrack. Данный метод может быть использован для оценки эффективности методов лечения пациентов, начиная с раннего возраста, с респираторной инфекцией, БА, хроническим и обструктивным бронхитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и др. [229, 249]. В ходе исследования было отмечено, что у детей школьного возраста с БА легкого или среднетяжелого течения количественные характеристики ночной одышки достоверно коррелируют со стандартными показателями спирометрии [182].

В настоящее время перспективными методами диагностики акустических параметров кашля являются туссография, а также спектральная туссофонобарография. Метод туссографии позволяет осуществлять мониторинг кашля, оценивать его интенсивность. При помощи спектральной туссофонобарографии можно судить о степени бронхиальной обструкции, наличии воспаления в бронхах и об эффективности терапии [127]. Проводилась спектральная туссофонобарография для определения

степени обратимости бронхиальной обструкции у больных БА. Так после бронхолитического теста с  $\beta$ 2-агонистом короткого действия у этих пациентов выявлено существенное уменьшение частот звуков [138].

Среди портативных акустических приборов представляет интерес WheezoMeter, имеющий дополнительный датчик для проведения измерений у младенцев. Данный аппарат помещается на область трахеи на 30 с., потом осуществляется компьютерный анализ дыхательных шумов для определения процента свистящих хрипов в дыхательном цикле, что важно при мониторинге больных при БА [112].

В настоящее время возрастает интерес к системам, которые обладают способностью не просто выполнять запрограммированную последовательность действий, но и сами могут анализировать информацию. В этой области хорошо зарекомендовали себя искусственные нейронные сети - самообучающиеся системы, имитирующие деятельность человеческого мозга [5]. Имеется предположение, что акустическая оценка дыхательных шумов при БА может быть достигнута при помощи самообучающейся нейропрограммы. Звуки дыхания с помощью трахеального датчика были зарегистрированы у пациентов школьного возраста с БА в периоде обострения и ремиссии, а также у здоровых лиц контрольной группы. Отмечено, что врачи, оценивая графическое изображение спектров, не смогли четко выявить разницу между этими тремя группами, в отличие от искусственных нейронных сетей [143].

Ряд исследователей предлагает использование цифрового стетоскопа и акустическую оценку, основанную на Гауссовских Смешанных Моделях, которая помогает в диагностике и идентификации БА и основывается на анализе области частоты хрипов [222].

Электронный стетофонендоскоп позволяет не только сверхточно аускультировать, но и отображать звуки в виде фонобронхограмм, формировать базу данных пациентов и исследований [246]. Одним из новых направлений электронной аускультации является оптический стетоскоп

«Stethographics». В его основе лежит использование низкоинтенсивного оптического лазера, при этом его применение предполагает отсутствие непосредственного контакта с поверхностью тела больного [112]. Так, один из современных электронных стетоскопов - стетоскоп Джабс позволяет прослушивать звуки сердца и легких, желудочно-кишечного тракта в трех частотных диапазонах. Программное обеспечение «Джабс-анализатор» позволяет управлять звуковыми данными с интегрированной базой данных, а также другими функциями, такими как запись звука, визуальный контроль фонограмм, анализ фонограмм и их сравнение. Однако электронный стетоскоп имеет несколько повышенную чувствительность к фоновым шумам окружающей среды и фрикционным шумам, что требует определенных навыков электронной аускультации. Актуальна разработка программного обеспечения для электронных стетоскопов, единых подходов к анализу респираторных шумов, а также стандартизация акустической респираторной терминологии.

Общеизвестно, что у детей раннего возраста выбор методов функционального исследования легких с целью контроля динамики заболевания и оценки эффективности терапии ограничен [181, 186]. Одним из методов, получающих все большую распространенность в педиатрической практике, является компьютерная бронхофонография (БФГ) [35, 96]. В основу БФГ положен анализ временных и частотных акустических характеристик дыхательных шумов, возникающих в процессе дыхания, а также дополнительных легочных звуков, появляющихся при патологических изменениях в бронхолегочной системе [48, 53, 92, 95]. Данный метод позволяет контролировать динамику заболевания и оценивать эффективность терапии, например, при БА и ООБ. БФГ является эффективным, неинвазивным методом, несложный в применении, не требует выполнения маневров форсированного дыхания, может применяться с первых дней жизни [137].

Исследовалось диагностическое значение БФГ при заболеваниях органов дыхания у новорожденных, таких как, бронхолегочная дисплазия, синдром дыхательных расстройств, внутриутробная пневмония, а также у здоровых новорожденных. Наибольшие акустические изменения выявлены у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией как в низкочастотной, так и в высокочастотной части спектра, существенно превышающие данные параметры при внутриутробной пневмонии и синдроме дыхательных расстройств, что, по мнению авторов, свидетельствовало о выраженной бронхиальной обструкции стойкого характера. В паттерне дыхания у здоровых новорожденных детей преобладали низкочастотные колебания с незначительным повышением в высокочастотной части спектра [52].

Бронхофонографическое обследование проводилось недоношенным детям с бронхолегочной дисплазией и ателектазами легких. Отмечено, что у детей с данной патологией имеются изменения преимущественно в высокочастотной части спектра, существенно превышающие данные контрольной группы и свидетельствующие о бронхиальной обструкции. Клинической картине ателектазов легких соответствовало увеличение показателей акустической работы дыхания в низкочастотных диапазонах, что, по мнению автора, связано с поверхностным характером дыхания у детей этой группы, снижением растяжимости легких [157].

Была оценена диагностическая значимость БФГ для раннего выявления БА у детей в возрасте от 2 до 7 лет. У пациентов с БА, по сравнению с группой практически здоровых детей, выявлено повышение показателей акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне, обратимое после проведения бронходилатационного теста. Аналогичные функциональные акустические изменения были зарегистрированы у 20% пациентов с частыми ОРИ, причем у всех этих детей, спустя 2 года, имели место типичные клинические проявления БА [121].

В результате обследования детей с БОС различного генеза при помощи БФГ было выявлено, что акустическая работа дыхания у детей, страдающих

БА и ООБ, была достоверно выше, чем у пациентов, больных муковисцидозом, что можно объяснить различными патогенетическими механизмами нарушения проходимости дыхательных путей при разных нозологических формах [122].

Таким образом, анализ современных данных о применении компьютерных акустических технологий для диагностики заболеваний органов дыхания свидетельствует о том, что распознавание физических процессов, лежащих в основе образования и распространения дыхательных звуков, а также результаты исследований в области акустики дыхания не всегда однозначны, что требует дальнейших исследований.

Результаты анализа данных современной литературы показали, что сохраняется ряд дискуссионных вопросов, касающихся патогенетических механизмов развития бронхиальной обструкции, методов её дифференциальной диагностики у детей в возрасте до 3 лет. Важное значение в развитии бронхообструкции наряду с нарушением функционального состояния респираторного тракта, принадлежит нейрогенным механизмам. Перинатальное поражение ЦНС может приводить к функциональной неустойчивости структур головного мозга, вызывая нарушение тонкой регуляции и координации деятельности вегетативной нервной системы, контролирующей функции органов дыхания, что может способствовать формированию хронической бронхолегочной патологии. Исследование вышеперечисленных патогенетических особенностей может существенно расширить представления по данной проблеме и повысить точность прогноза формирования бронхиальной астмы у детей в раннем возрасте.

## ГЛАВА 2. СОСТАВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Состав обследованных детей

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проводилось на базе педиатрического отделения ГУЗ ЯО детской клинической больницы №1 г.Ярославля, поликлиники №1 ГУЗ ЯО детской клинической больницы №1 г.Ярославля, МДОУ детского сада №102 г.Ярославля.

Обследовано 125 детей в возрасте от 2 мес. до 3 лет, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ), после купирования бронхообструктивного синдрома (БОС), на 6-10 сутки пребывания в стационаре (группа наблюдения) и 74 практически здоровых ребенка, включенных в контрольную группу.

#### *Критерии включения в группу наблюдения*

1. Перенесенный ООБ (1-2 эпизода) сразу после купирования БОС в стационаре.
2. Возраст - от 2 до 36 мес.
3. Наличие добровольного информированного согласия одного из родителей на участие ребёнка в исследовании.

#### *Критерии исключения из группы наблюдения*

1. Верифицированные в соответствии с действующими диагностическими критериями хронические заболевания, наследственные или врождённые заболевания, иммунодефицитные и иные патологические состояния.
2. Возраст: младше 2 и старше 36 мес.
3. Отказ родителей от участия в исследовании.

4. Применение препаратов, влияющих на деятельность дыхательной и вегетативной нервной системы (бронхолитики, адреномиметики) менее чем за 24-48 часов до исследования.

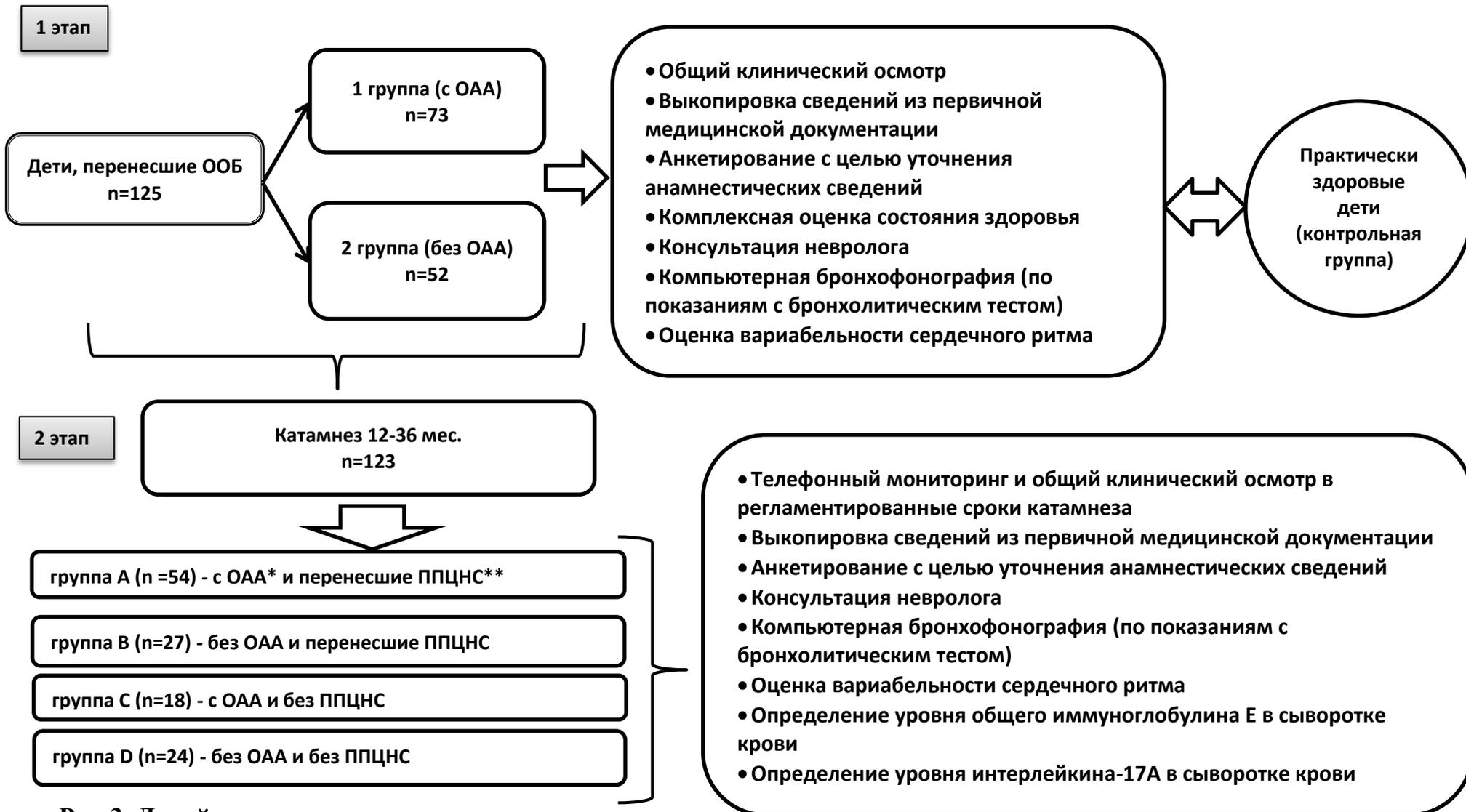
Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

На *первом этапе* исследования пациенты, перенесшие ООБ, были распределены на 2 группы: 1 группа (n=73) – имеющие отягощенный аллергологический анамнез в виде наличия наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и 2 группа (n=52) - без отягощенного аллергоанамнеза (рис.3).

В контрольную группу включено 74 практически здоровых детей, отнесенных ко 2 группе здоровья, без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС, не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более (рис.3).

*Отбор детей в контрольную группу проводился на основании следующих критериев*

1. Возраст - от 2 до 36 мес.
2. Кратность ОРИ менее 4 в год.
3. Отсутствие ОРИ в течение 1 и более месяцев, предшествующих исследованию.
4. Отсутствие отягощённого аллергологического анамнеза в виде наследственного предрасположения и/или риска формирования атопических заболеваний.
5. Отсутствие перинатального поражения центральной нервной системы.
6. Массо-ростовые показатели в пределах 2-х сигмальных отклонений.
7. Отсутствие верифицированных в соответствии с действующими диагностическими критериями хронических заболеваний, наследственных или врождённых заболеваний и патологических состояний.
8. Принадлежность к 1- 2 группе здоровья.
9. Наличие добровольного информированного согласия одного из родителей на участие ребёнка в исследовании.



**Рис.3. Дизайн исследования.**

\*ОАА - отягощенный аллергологический анамнез

\*\*ППЦНС - перинатальное поражение центральной нервной системы

Дети во всех обследуемых группах были сопоставимы по возрасту ( $p>0,05$ ). Сведения о гендерном составе групп обследованных детей представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Гендерный состав групп наблюдения и контроля**

Группа	Численность		
	Мальчики	Девочки	Всего
Группа 1 (отягощенный аллергологический анамнез)	48	25	73
Группа 2 (без отягощенного аллергоанамнеза)	34	18	52
Контрольная группа	38	36	74
Всего	120	79	199

В катамнезе в течение 12-36 месяцев обследовано 123 пациента. Длительность катамнестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным достоверно диагностировать бронхиальную астму (БА), либо с большой вероятностью убедиться в ее отсутствии.

На *втором этапе исследования* для оценки роли перинатального поражения ЦНС в прогнозе формирования БА, пациенты в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксического генеза - церебральной ишемии 1 степени тяжести были распределены на 4 группы: группа А (n=54) - с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n=27) - без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n=18) - с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n=24) - без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС (рис.3). Дети во всех обследуемых группах (А, В, С, D) были сопоставимы по возрасту и полу ( $p>0,05$ ).

Диагностика ООБ осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [73].

Диагностика БА проводилась в соответствии с основными положениями и критериями, изложенными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [115].

Диагностика ППЦНС осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [74].

Диагностика последствий ППЦНС проводилась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни [75].

Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 3 от 17 октября 2013 года).

## **2.2. Методы исследования**

Были использованы общеклинические (сбор анамнеза, осмотр пациентов, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, динамическое наблюдение неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.), функциональные и иммунологические методы исследования (табл. 2, рис.3).

Таблица 2

**Объём выполненных исследований**

Методы исследования	Количество обследованных детей в группах (в абсолютных цифрах)	
	Группа наблюдения	Контрольная группа
<b>Общеклинические методы исследования</b>		
Общий клинический осмотр	125	74
Выкопировка сведений из первичной медицинской документации	125	74
Анкетирование с целью уточнения анамнестических сведений	125	74
Комплексная оценка состояния здоровья детей	125	74
Консультация невролога	125	74
<b>Функциональные методы исследования</b>		
Компьютерная бронхофонография (по показаниям с бронхолитическим тестом)	80	54
Оценка вариабельности сердечного ритма	125	74
<b>Катамнез 12-36 мес.</b>		
<b>Общеклинические методы исследования</b>		
Телефонный мониторинг и общий клинический осмотр в регламентированные сроки катамнеза	123	-
Выкопировка сведений из первичной медицинской документации	73	-
Анкетирование с целью уточнения анамнестических сведений	123	-
Консультация невролога	73	-
<b>Функциональные и иммунологические методы исследования</b>		
Компьютерная бронхофонография (по показаниям с бронхолитическим тестом)	26	-
Оценка вариабельности сердечного ритма	73	-
Определение уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови	57	-
Определение уровня интерлейкина-17А в сыворотке крови	57	-

Отдельные фрагменты исследования выполнялись совместно с заочным аспирантом кафедры госпитальной педиатрии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования

«Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации П.В. Бережанским.

### **Клинические методы**

Комплексная оценка состояния здоровья детей проводилась на основании общепринятых критериев [16]. Учитывались результаты клинического осмотра детей, сведения о состоянии здоровья и особенностях развития ребёнка, полученные в ходе выкопировки из медицинской документации (форма 112/у и форма 003/у): о перенесенных заболеваниях, результатах клинического, лабораторного и функционального обследования, установленных хронических заболеваниях. Все дети, перенесшие ООБ, наблюдались в динамике неврологом, по показаниям проводилась нейросонография, компьютерная томография головного мозга, электроэнцефалография, осмотр глазного дна.

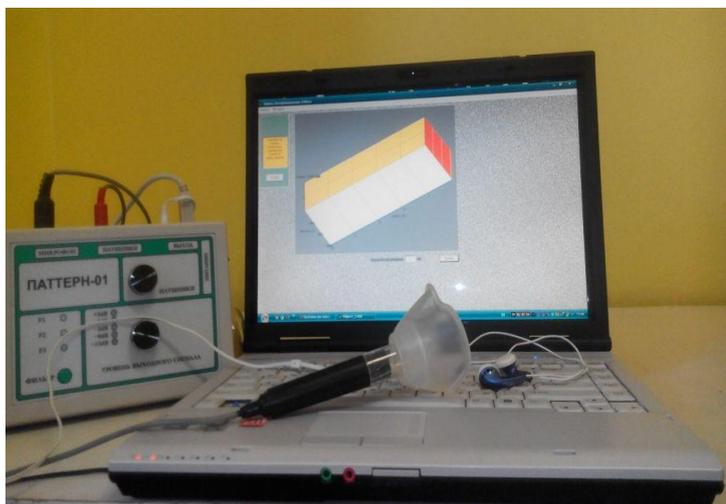
При оценке генеалогического, биологического и социального анамнеза ребёнка особое внимание уделялось определению факторов риска развития аллергопатологии. Для уточнения анамнестических сведений у родителей детей была использована специально разработанная анкета (Приложение 1).

### **Функциональные методы**

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) во всех группах проводилась с помощью компьютерной бронхофонографии (БФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», МЭИ, Россия) (рис.4).

Суть бронхофонографического обследования заключалась в анализе временных и частотных характеристик спектра дыхательных шумов, возникающих при прохождении воздушного потока по дыхательным путям. Фиксировались дыхательные шумы, сопровождающие воздушный поток в норме, а также характерные акустические феномены, возникающие при изменении диаметра дыхательных путей, которое приводит к образованию турбулентных воздушных потоков [94, 95].

Исследование проводилось с помощью диагностического комплекса, состоящего из аппаратной части, предназначенной для регистрации специфических акустических эффектов, и пакета прикладных компьютерных программ для визуализации и обработки результатов исследования - «Pattern 1x1000» [95- 97].



**Рис.4. Прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01».**

Регистрация дыхательных шумов осуществлялась с помощью датчика, обладающего высокой чувствительностью в полосе частот от 0,2 до 12,6 кГц, включая те частоты, которые не фиксируются ухом при традиционном выслушивании стетофонендоскопом. Для формирования частотного спектра респираторных акустических феноменов, главным образом, для исключения маскирующего влияния интенсивных кардиальных шумов использовался входящий в состав аппаратной части комплекса отсекающий низкочастотный фильтр. Регистрация дыхательных шумов осуществлялась при минимально достаточном для индикации уровне выходного сигнала (в пределах от 0 до +3 дБ).

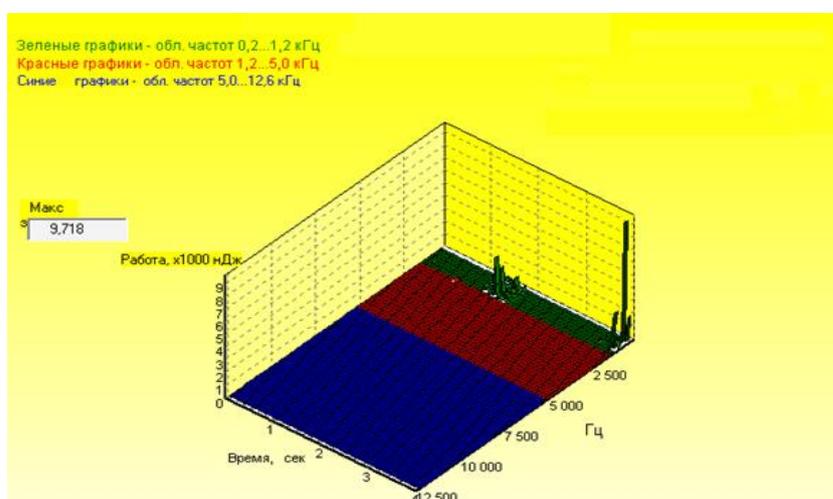
Процесс регистрации дыхательных шумов осуществлялся при спокойном дыхании в течение 4 с.: у детей до года - в положении «лежа», у детей старше года - сидя с помощью маски (рис.5). Процедура регистрации дыхательных шумов при спокойном дыхании повторялась несколько раз до получения 3 воспроизводимых результатов.



**Рис.5. Методика проведения компьютерной бронхофонографии.**

Полученный акустический сигнал, трансформированный с помощью аналогово-цифрового преобразователя в дискретную форму (дискретное преобразование Фурье) и автоматически обработанный процессором, отображался на экране персонального компьютера в режиме трёхмерной графики: по оси  $X$  - частотный диапазон колебаний (кГц), по оси  $Y$  - амплитуда сигнала (мВт/Гц), по оси  $Z$  - время регистрации сигнала (с).

Выведенные на экран обзорные бронхофонограммы, разделённые на «диагностические зоны» в соответствии с диапазоном частот, использовались для предварительной качественной оценки изменений в респираторном цикле (рис.6).



**Рис.6. Вид бронхофонограммы у практически здорового ребёнка - девочка, М., 2 г.**

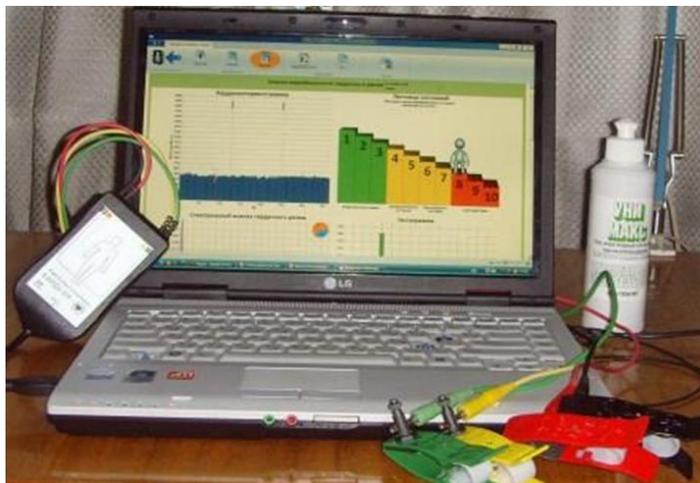
На основании расчёта площади под кривой бронхофонограммы вычислялся показатель «акустической работы дыхания» - величины, пропорциональной физической работе лёгких, затрачиваемой на совершение акта дыхания. Расчёт акустической работы дыхания проводился по формулам, автоматически заложенным в программное обеспечение диагностического комплекса.

Оценивались показатели общей акустической работы дыхания (АРД общ) или суммарного паттерна дыхания, АРД в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (АРД 1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (АРД 2) и высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (АРД 3) диапазонах. Для дифференцированной пропорциональной оценки работы дыхания в каждом частотном диапазоне вычислялись коэффициенты АРД:  $\phi_1$  - коэффициент АРД в низкочастотном диапазоне (от 0,2 до 1,2 кГц) -  $\phi_1 = \text{АРД}_1 / \text{АРД}_{\text{общ}}$ ;  $\phi_2$  - коэффициент АРД в среднечастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц) -  $\phi_2 = \text{АРД}_2 / \text{АРД}_{\text{общ}}$ ;  $\phi_3$  - коэффициент АРД в высокочастотном диапазоне (от 5,0 до 12,6 кГц) -  $\phi_3 = \text{АРД}_3 / \text{АРД}_{\text{общ}}$ . Соответственно:  $\phi_1 + \phi_2 + \phi_3 = 1,0$  [104]. Оценивались амплитудные частотные характеристики в высокочастотном диапазоне.

При определении показателей БФГ использовались нормативы, разработанные в ходе бронхофонографического обследования здоровых детей контрольной группы.

Всем детям с отклонениями бронхофонографических показателей от возрастных нормативов проводился бронходилатационный тест. Тест выполнялся по стандартной методике, предполагающей ингаляцию бронхолитического препарата через спейсер с маской и повторную оценку ФВД через 10-15 минут после ингаляции [67]. В качестве бронхолитического препарата использовался сальбутамол (Вентолин, GlaxoSmithKline, Франция) в форме дозированного по 100 мкг аэрозоля для ингаляций. Тест расценивался как положительный при снижении уровня АРД в высокочастотном диапазоне и коэффициента  $\phi_3$  более чем на 15% от исходного уровня.

Для определения функционального состояния ВНС проводилась оценка variability сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия) (рис.7).



**Рис.7. Кардиоритмографический комплекс «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).**

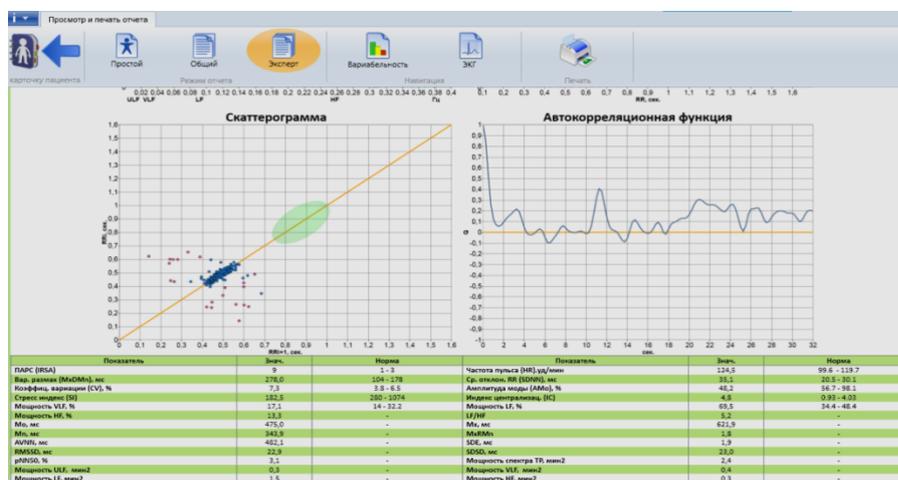
Согласно инструкции к прибору, электроды накладывались на верхние и нижние конечности ребенка (при этом на правую руку - электрод с красной маркировкой, на левую руку - с желтой маркировкой, на левую ногу - электрод с зеленой маркировкой). Все электроды попарно подключались к Кардиовизору-6С для регистрации каждого из трех стандартных отведений. Четвертый электрод устанавливался на правую ногу для подключения заземляющего провода (черная маркировка) (рис.8).



**Рис.8. Методика проведения оценки variability ритма сердца.**

Исследование проводилось в спокойном состоянии в течение 3 мин.: у детей до года - в положении «лежа», у детей старше года - сидя.

Выведенные на экран показатели использовались для оценки изменений ВНС (рис.9).



**Рис.9. Показатели анализа variability сердечного ритма практически здорового ребёнка - мальчик П., 18 мес.**

При проведении оценки ВСР определялись: SDNN - стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов (общий показатель ВСР, отражает суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения); RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов (активность парасимпатического звена вегетативной регуляции); SI - индекс Баевского, индекс напряжения регуляторных систем (степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными); IC - индекс централизации (степень централизации управления ритмом сердца); pNN50 - среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов (показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); Амo - число кардиоинтервалов, соответствующих значению моды (или попавших в модальный интервал) в % к объему выборки (условный показатель активности симпатического звена регуляции); HF - мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний; LF - мощность спектра низкочастотного

компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF - соотношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента ВСР, соотношение уровней активности центрального и автономного контуров регуляции.

### **Иммунологические методы**

Для оценки иммунного статуса проводилось определение уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) и интерлейкина-17А (IL-17А) в сыворотке крови.

Все исследования проводились в образцах крови, взятой натощак из вены в количестве 2-3 мл в центрифужную пробирку с гепарином (из расчета 25 ЕД гепарина на 1 мл крови). Лабораторное исследование проводилось однократно, в катамнезе через 12-36 мес.

Уровень общего иммуноглобулина Е определяли иммуноферментным методом с использованием набора реактивов ЗАО «Алкор Био» (Россия). В наборе ИФА-общий IgE использовался «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта были использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к IgE. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. В лунках при добавлении исследуемого образца и конъюгата анти-IgE-пероксидаза, во время инкубации одновременно происходила иммобилизация общего IgE, содержащегося в исследуемом образце, и связывание его с конъюгатом. При удалении содержимого из лунок и промывке происходило удаление избытка конъюгата анти-IgE-пероксидаза, не связавшегося с иммобилизованным в ходе инкубации IgE. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству общего IgE в исследуемом образце. Во время инкубации происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связанного конъюгата анти-IgE-пероксидаза. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывалась концентрация общего IgE в исследуемых образцах.

Полученные результаты выражались в МЕ/мл. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с принятыми нормативами [156].

Уровень IL-17A определяли иммуноферментным методом без экстракции с использованием набора реактивов фирмы «BenderMedSystems» (Австрия). В наборе использовался вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта моноклональное антитело к IL-17A было иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок). На первой стадии анализа IL-17A, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный IL-17A взаимодействовал с теми же антителами, конъюгированными с пероксидазой. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству IL-17A в исследуемом образце. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченных антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация IL-17A в определяемых образцах. Полученные результаты выражались в нг/мг.

Иммунологические исследования выполнялись на базе лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ ЯО областной клинической больницы г. Ярославля (заведующая лабораторией - Л.А. Цыганова).

### **2.3. Статистическая обработка результатов исследования**

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические методы с вычислением средних значений: среднего арифметического ( $M$ ) и средней ошибки ( $m$ ). Для анализа количественных признаков ненормального распределения, а также для

анализа качественных признаков использовались непараметрические методы: вычисление медиан (Me) и интерквартильных интервалов между 25-м и 75 перцентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна Уитни,  $\chi^2$ . Анализ взаимосвязи между признаками проводили при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Для характеристики вариации использовался доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 99%. По результатам исследования клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), с применением логистической регрессии (разновидность множественной (многомерной) регрессии)), представляющий анализ характеристических кривых с вычислением площади под ROC кривыми AUC (Area Under Curve), которая составляла 0,973, что соответствовало отличному качеству по модели с ДИ 0,89-0,99. Чувствительность метода составила 97,37% с ДИ 86,2-99,9. Специфичность метода составила 86,96% с ДИ 66,4-97,2; с положительным значением правдоподобия 7,46 с ДИ 2,6-21,5 и отрицательным значением правдоподобия 0,030 с ДИ 0,004-0,2.

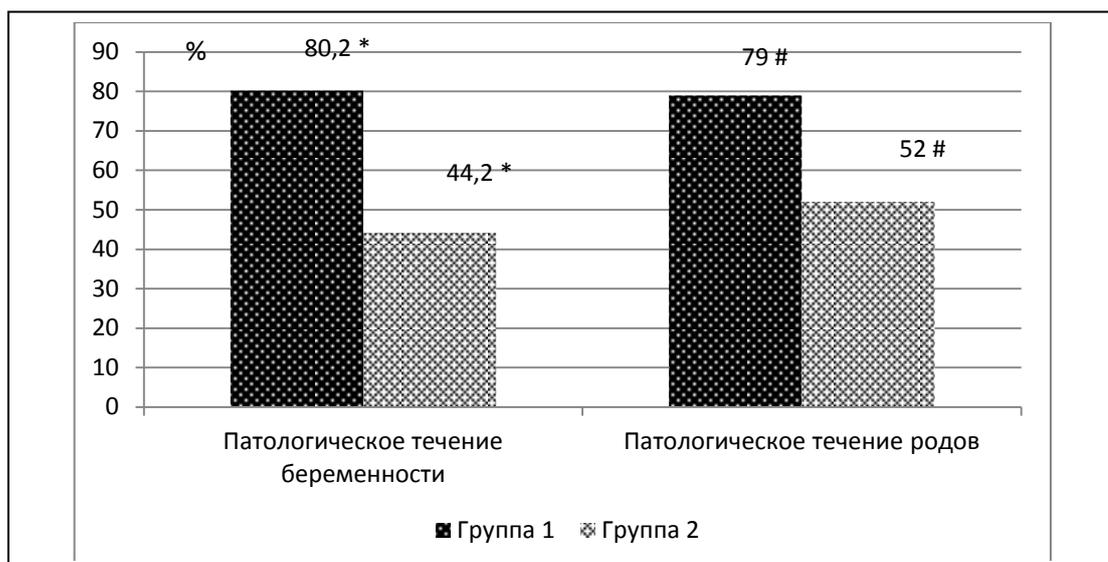
### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Обследовано 125 детей в возрасте 2-36 мес., перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) (группа наблюдения), после купирования бронхообструктивного синдрома (БОС), на 6-10 сутки пребывания в стационаре.

1 группа (с отягощенным анамнезом по аллергологической патологии) составила 73 человека, из них 48 мальчиков и 25 девочек. Средний возраст детей этой группы составил  $18,5 \pm 2,0$  месяцев. 2 группа (без отягощенного анамнеза по аллергологической патологии) составила 52 человека, из них 34 мальчика и 18 девочек. Средний возраст данной группы составил  $14,6 \pm 1,4$  месяцев ( $p_{1-2} > 0,05$ ).

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей, перенесших ООБ, были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Выявлено, что у детей 1 группы в 2 раза чаще, чем во 2 группе отмечалось неблагоприятное течение антенатального и/или интранатального периодов развития (гестозы 1-й и 2-й половины беременности, угроза преждевременных родов, ОРИ во время беременности, обострение хронических заболеваний, анемии у матери и др.) (соответственно, у 80,2 и у 44,2%;  $p < 0,05$ ) (рис.10). Патологическое течение родов встречалось у 79% 1 группы и у 52% 2 группы ( $p < 0,05$ ). В 1 группе чаще встречались роды путем кесарева сечения (соответственно, у 15,4 и у 6,6%;  $p < 0,05$ ); обвитие пуповиной в родах (соответственно, у 13,7 и у 4,4%;  $p < 0,05$ ); стремительные роды (соответственно, у 8,6 и у 4,4%;  $p < 0,05$ ). Недоношенными (на 35-37 неделе) родились 6,8% детей 1 группы и 11% детей 2 группы ( $p < 0,05$ ).

Совокупность вышеперечисленных данных негативно влияет на формирование функциональных систем организма, в том числе дыхательной системы.



**Рис.10. Частота встречаемости неблагоприятного течения антенатального и интранатального периодов развития в зависимости от наличия отягощенного аллергологического анамнеза.**

Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни: \* -  $p < 0,05$ ; # -  $p < 0,05$ .

Почти каждый четвертый ребенок, перенесший ООБ, проживал в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях (сырость, плесень в квартире или доме) (соответственно, 25,7 и 24,0% детей;  $p > 0,05$ ). У 42,8% детей 1 группы и 36,0% детей 2 группы отмечалась скученность в месте проживания. В большинстве семей 1 и 2 групп выявлена высокая «антигенная нагруженность» места проживания: у 52,9% детей 1 группы и у 50,0% детей 2 группы имелись домашние животные ( $p > 0,05$ ); у 81,4% детей 1 группы и у 78% детей 2 группы - ковры, открытые стеллажи с книгами ( $p > 0,05$ ); у 43% детей 1 группы и у 26% детей 2 группы отмечалось наличие среди постельных принадлежностей изделий из пуха, пера или шерсти ( $p > 0,05$ ).

Родители 35% детей 1 группы и 12% детей 2 группы указывали на наличие профессиональной вредности (работа на заводе - 1 и 2 сетка вредности, работа с токсическими веществами, вибрация) ( $p > 0,05$ ).

В обеих группах пациентов с ООБ, особенно в 1 группе (соответственно, 68 и 65%;  $p > 0,05$ ) отмечена высокая частота встречаемости

пассивного курения, что негативно влияло на функциональное состояние органов дыхания, увеличивало риск развития бронхиальной астмы (БА).

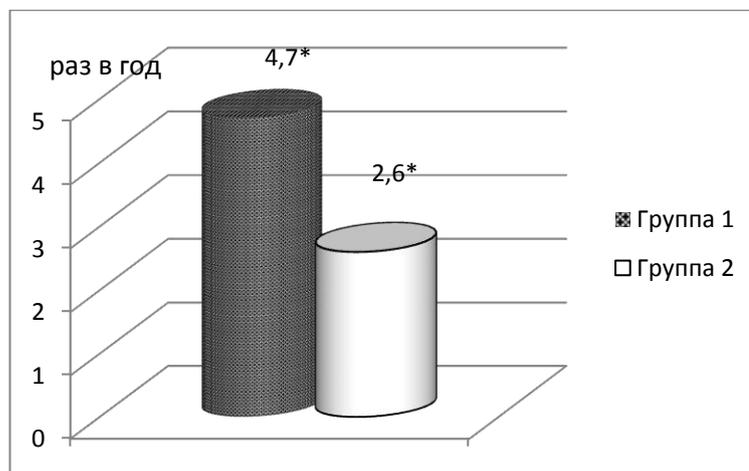
В 1 группе наследственная отягощенность по аллергологическому анамнезу проявлялась наличием БА - в 51,0% семей, атопического дерматита - в 25,5%, аллергического ринита в 6,8%, поллиноза в 3,4%, в 13,3% семей отмечалась сочетанная аллергологическая патология. В 39,2% случаев аллергические заболевания отмечались у родственников ребёнка по линии матери, в 18,7% случаев - у родственников по линии отца. В 10,2% случаев аллергопатология была диагностирована у братьев и сестер ребёнка, в 23,8% случаев - у матери, в 11,9% случаев - у отца ребёнка. Аллергические заболевания у 2 и более родственников в 2 и более поколениях (достоверная наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям) определялись у 15,3% детей.

У пациентов 1 группы наблюдалась отягощенность собственного аллергоанамнеза. Так, у 22,8% детей этой группы диагностирован атопический дерматит, у 15% - острые аллергические реакции в виде острой крапивницы, отека Квинке.

Профилактические прививки у 33,3% 1 группы и у 61,4% 2 группы были проведены по возрасту ( $p < 0,05$ ), по индивидуальному графику (соответственно, у 58,3 и у 30,7%;  $p < 0,05$ ). У детей 1 группы чаще отмечались патологические реакции на введение вакцин (гипертермия, отёк и покраснение в месте инъекции) (соответственно, у 20,7 и у 3,8%;  $p < 0,05$ ).

Важные сведения были получены при анализе показателей острой респираторной заболеваемости, характеризующих уровень резистентности детей группы наблюдения. Отмечено, что большинство детей 1 и 2 групп, перенесших ООБ, начали болеть ОРИ уже на первом году жизни (соответственно, 87 и 78% детей;  $p > 0,05$ ). Первый эпизод ООБ у большинства детей 1 и 2 группы развился на первом году жизни (соответственно, у 77 и у 72% детей;  $p > 0,05$ ), средний возраст развития первого эпизода ООБ в 1 группе  $6,3 \pm 0,5$  мес., во 2 группе  $6,0 \pm 0,5$  мес.

( $p > 0,05$ ). Повторные острые обструктивные бронхиты наиболее часто наблюдались у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой (соответственно, у 68 и у 42%;  $p < 0,05$ ). Более частая заболеваемость ОРИ на 1 году жизни наблюдалась у детей 1 группы (соответственно,  $4,7 \pm 0,2$  и  $2,6 \pm 0,2$  раз в год;  $p < 0,05$ ) (рис.11).



**Рис.11. Сравнительная характеристика заболеваемости ОРИ на 1 году жизни у детей, перенесших ООБ, в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

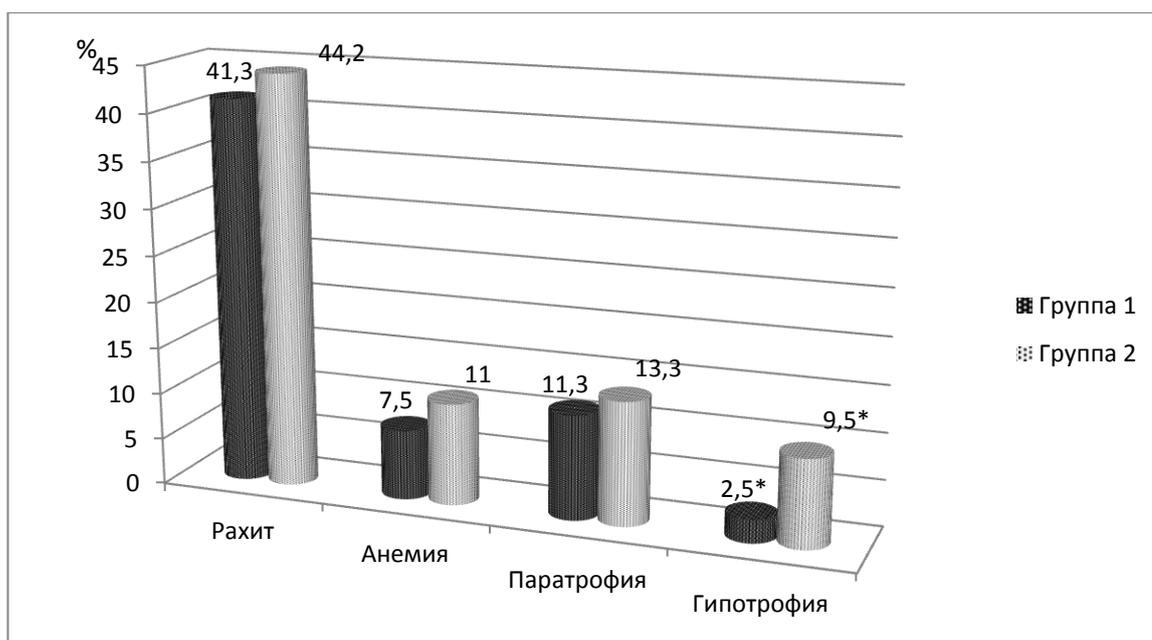
Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни: \* -  $p < 0,05$ .

При поступлении в стационар у всех детей отмечались жалобы на малопродуктивный кашель, одышку экспираторного характера, повышение температуры тела. В 1 группе при ООБ чаще температура тела не поднималась выше субфебрильной (соответственно, у 62,3 и у 23,0%;  $p < 0,05$ ). При осмотре у всех детей было выявлено вздутие грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков. Отмечено, что почти у половины (42%) детей 1 группы ООБ сопровождался дыхательной недостаточностью 1-2 степени со снижением сатурации кислорода в крови при пульсоксиметрии менее 93%, и лишь у 7% детей 2 группы ( $p < 0,05$ ).

У всех детей перкуторно определялся коробочный оттенок легочного звука без локальности. При аускультации выслушивалось жесткое дыхание, удлиненный свистящий выдох, диффузные с обеих сторон сухие свистящие

хрипы, у некоторых детей - влажные среднепузырчатые хрипы. У детей 1 и 2 группы не было выявлено достоверных отличий по продолжительности БОС.

При обследовании в стационаре у 41,3% 1 группы и у 44,2% 2 группы, на 1 году жизни был диагностирован рахит 1 и 2 степени ( $p>0,05$ ), анемия дефицитная легкой степени тяжести (соответственно, у 7,5 и у 11%;  $p>0,05$ ), паратрофия (соответственно, у 11,3 и у 13,3%;  $p>0,05$ ), гипотрофия 1 степени (соответственно, у 2,5 и у 9,5%;  $p<0,05$ ) (рис.12).



**Рис.12. Частота встречаемости фоновых состояний у детей в зависимости от наличия отягощенного аллергологического анамнеза.** Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни: \* -  $p<0,05$ .

Частота сопутствующей ЛОР-патологии у детей в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза представлена в таблице 3.

Перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксического генеза (церебральная ишемия I степени тяжести) зафиксировано в анамнезе у 81 пациента группы наблюдения. В результате обследования отмечено, что в 1 группе в анамнезе несколько чаще встречались последствия перинатального гипоксического поражения ЦНС (ППЦНС) 1 степени тяжести (синдромы гипервозбудимости, гиперактивности, вегетативно-висцеральных нарушений, двигательных нарушений, гидроцефальный синдром, а также аффективно-респираторные

пароксизмы) (соответственно, у 68 и у 52% детей;  $p>0,05$ ). Данные о клинических формах последствий ППЦНС представлены в таблице 4.

**Таблица 3**  
**Частота сопутствующей патологии ЛОР-органов у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза**

Сопутствующая патология	Группа 1 (n=73)	Группа 2 (n=52)
	abc/%	abc/%
Острый ринофарингит	51/68,8	38/72,2
Острый ринит	3/4	1/1,9
Острый отит, туботит	9/12,1	7/13,3
Острый аденоидит	3/4	2/3,8
Острый риносинусит	2/2,7	1/1,9
Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни - $p>0,05$		

**Таблица 4**  
**Клинические формы последствий перинатального поражения ЦНС у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза**

Формы последствий перинатального поражения ЦНС	Группа 1 (n=54)	Группа 2 (n=27)
	abc/%	abc/%
Гиперактивное поведение, гиперактивность (F90.1)	27/49,9*	9/33,63*
Доброкачественная внутричерепная гипертензия (G93.2)	4/7,4	2/7,4
Расстройство вегетативной автономной нервной системы (G90.9)	9/16,6	3/11,1
Нарушение (задержка) моторного развития (F82)	2/3,7	3/11,1
Сочетанные формы задержки (F84.8)	-	1/3,7
Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни: * - $p<0,05$		

При сравнительном анализе респираторной заболеваемости выявлено, что у пациентов, перенесших ППЦНС, отмечалась более частая заболеваемость ОРИ, чем без ППЦНС (соответственно,  $5,9 \pm 0,2$  и  $4,7 \pm 0,9$  раз в год;  $p < 0,05$ ). У детей, имевших в анамнезе ППЦНС, выявлено более длительное купирование БОС в отличие от пациентов без ППЦНС (соответственно, на  $3,3 \pm 0,07$  на  $2,1 \pm 0,08$  сутки;  $p < 0,05$ ). При наличии ППЦНС БОС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1-2 степени (соответственно, 36,2 и 20,9%;  $p < 0,05$ ). Повторные ООБ также чаще отмечались у пациентов с ППЦНС в анамнезе (соответственно, у 70,2 и 35,6%;  $p < 0,05$ ). При сочетании ООБ с ППЦНС реже отмечалось повышение температуры тела более  $37,5^\circ\text{C}$  по сравнению с детьми без перинатальной патологии (соответственно, у 45,3 и у 60%;  $p < 0,05$ ). Таким образом, у детей, перенесших ППЦНС, наблюдалось более тяжелое течение ООБ.

При исследовании данных общего клинического анализа крови выявлено, что у пациентов 1 и 2 группы с одинаковой частотой отмечался умеренный лейкоцитоз ( $12-17 \times 10^9/\text{л}$ ) (соответственно, 21 и 24%;  $p > 0,05$ ). Наряду с этим у детей 1 группы чаще наблюдалась эозинофилия (6-19%) в отличие от 2 группы (соответственно, у 11 и у 2%;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в данных общего клинического анализа крови у детей в зависимости от наличия ППЦНС выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа клинических данных у детей 1 группы выявлены положительные корреляционные связи между наличием дыхательной недостаточности и частотой повторных обструкций ( $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ), между частотой развития острых аллергических реакций и наличием в анамнезе ППЦНС ( $r=0,34$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательные корреляции - между наличием дыхательной недостаточности и отягощенным течением родов ( $r=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Во 2 группе отрицательные корреляционные связи наблюдались между частотой повторных обструкций и наличием в анамнезе ППЦНС ( $r=-0,33$ ;  $p < 0,05$ ).

### **Реабилитационные мероприятия у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, после выписки из стационара**

При выписке детей из стационара с родителями проводились занятия «Респираторная школа» по тематике реабилитационных мероприятий после перенесенного ООБ. Давались рекомендации по организации рационального режима дня ребенка. Разъяснялась необходимость гипоаллергенного быта и рационального питания ребенка с ограничением облигатных аллергенов и с учетом индивидуальной непереносимости. Родителям рекомендовалось исключить контакт детей с животными, убрать ковры, паласы и другие пылесборники, заменить перьевые и шерстяные постельные принадлежности на синтетические изделия, чаще проводить влажную уборку, исключить пассивное курение. Были даны советы по методам рационального закаливания и местной терапии. Предлагалось проведение вакцинации по щадящей методике. По показаниям (наличие отягощенного анамнеза по аллергопатологии, повторный эпизод ООБ) назначалась противоаллергическая терапия - цетиризин (зиртек, SOLVAY PHARMA, Германия) в возрастных дозировках. В ходе катамнестического наблюдения было отмечено, что только 78% родителей соблюдали данные рекомендации.

Таким образом, на основании особенностей клинической картины у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, выявлено, что у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС, отмечалась высокая заболеваемость ОРИ, чаще имели место повторные эпизоды острого обструктивного бронхита (2-3), выявлено длительное купирование бронхообструктивного синдрома, острый обструктивный бронхит чаще имел более тяжелое течение. В связи с этим, такие дети нуждались в комплексном обследовании функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы.

## **ГЛАВА 4. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

### **4.1. Функциональные акустические параметры дыхательной системы у обследованных детей**

Функциональное исследование дыхательной системы проводилось при помощи метода компьютерной бронхофонографии (БФГ) с использованием прибора «ПАТТЕРН-01» и пакета прикладных компьютерных программ для визуализации и обработки результатов исследования - «Pattern 1x1000».

В связи с отсутствием к моменту проведения исследования единых унифицированных нормативов бронхофонографических показателей для детей раннего возраста определялись параметры в контрольной группе (критерии включения представлены в гл.2). В последующем, оценка результатов БФГ у детей, перенесших ООБ, проводилась относительно соответствующих показателей в контрольной группе.

При проведении БФГ у практически здоровых детей были получены следующие результаты, которые представлены в таблице 5.

Акустические показатели у практически здоровых детей в зависимости от возраста и пола представлены в таблицах 6, 7. Статистически значимых различий показателей БФГ у детей в зависимости от возраста, а также от гендерной принадлежности не выявлено. В то же время, полученные результаты свидетельствовали о превалировании акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне (АРД 1) при незначительной интенсивности звуковых колебаний в других диапазонах у практически здоровых детей. Данный факт рассматривался как свидетельство физиологического (преимущественно ламинарного) движения воздушного потока по дыхательным путям [35]. Подобное соотношение АРД в анализируемых частотных диапазонах в норме (у здоровых детей, подростков и взрослых) было описано и в других работах, посвященных БФГ [35, 48, 53, 102].

Таблица 5

**Акустические показатели у практически здоровых детей раннего  
возраста**

Показатель	Дети 2-36 мес. (n=54)
Общая акустическая работа дыхания (АРД общ), мкДж	3,22±0,32
Акустическая работа дыхания в низкочастотном диапазоне (АРД 1), мкДж	2,42±0,20
Акустическая работа дыхания в среднечастотном диапазоне (АРД 2), мкДж	0,54±0,06
Акустическая работа дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД 3), мкДж	0,02±0,002
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,03±0,004
Коэффициент акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне (φ1)	0,80±0,01
Коэффициент акустической работы дыхания в среднечастотном диапазоне (φ2)	0,18±0,01
Коэффициент акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне (φ3)	0,009±0,001

Таблица 6

**Акустические показатели у практически здоровых детей раннего  
возраста в зависимости от возраста**

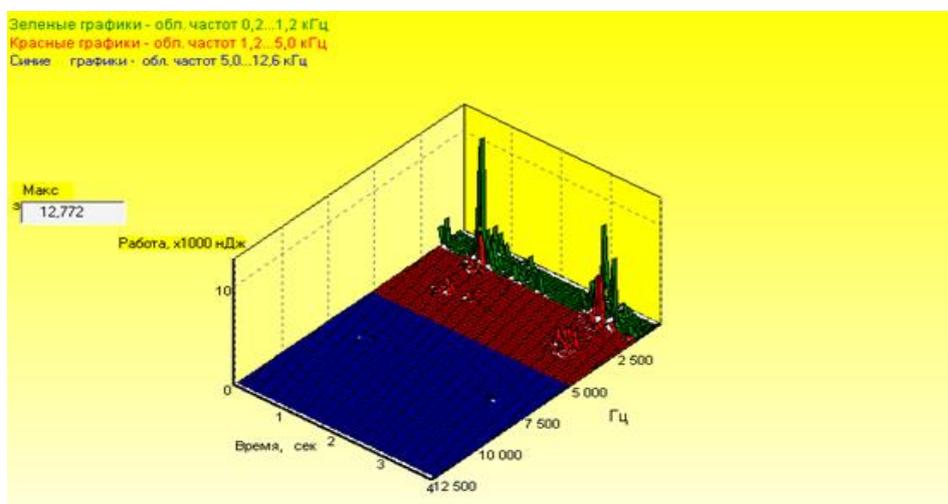
Показатель	Дети в возрасте 2-12 мес. (n=19)	Дети в возрасте 12-24 мес. (n=12)	Дети в возрасте 24- 36 мес. (n=23)
АРД общ, мкДж	3,08±0,42	4,18±1,08	2,85±0,35
АРД 1, мкДж	2,36±0,35	2,71±0,41	2,32±0,31
АРД 2, мкДж	0,65±0,14	0,47±0,08	0,48±0,08
АРД 3, мкДж	0,01±0,001	0,002±0,007	0,02±0,005
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,02±0,007	0,03±0,01	0,04±0,004
φ1	0,79±0,03	0,71±0,41	0,81±0,02
φ2	0,20±0,03	0,15±0,02	0,17±0,02
φ3	0,006±0,001	0,007±0,001	0,01±0,002
Достоверность различия показателей в зависимости от возраста по критерию Манна-Уитни - p>0,05.			

Таблица 7

**Акустические показатели у практически здоровых детей раннего  
возраста в зависимости от гендерной принадлежности**

Показатель	Мальчики (n=23)	Девочки (n=31)
АРД общ, мкДж	2,84±0,35	3,09±0,30
АРД 1, мкДж	2,32±0,31	2,56±0,28
АРД 2, мкДж	0,48±0,08	0,48±0,06
АРД 3, мкДж	0,02±0,005	0,01±0,003
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,035±0,006	0,039±0,006
φ1	0,81±0,02	0,82±0,02
φ2	0,17±0,02	0,16±0,01
φ3	0,01±0,002	0,007±0,001
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни – $p > 0,05$		

Визуально регистрируемые графики у детей контрольной группы характеризовались расположением пиков разной амплитуды в низкочастотной части акустического диапазона и незначительными, близкими к нулевой линии, колебаниями в средне- и высокочастотной областях спектра (рис.13). Полученные результаты свидетельствовали о превалировании АРД в низкочастотном диапазоне при незначительной интенсивности звуковых колебаний в других диапазонах у практически здоровых детей.



**Рис.13. Бронхофонограмма практически здорового ребёнка - мальчик Д., 2 г.6 мес.**

Результаты, полученные в контрольной группе, были использованы в качестве нормативных величин для детей раннего возраста, перенесших ООБ.

При помощи компьютерной бронхофонографии (БФГ) обследовано 80 детей раннего возраста после перенесенного ООБ (группа наблюдения). Пациенты были распределены на 2 группы: 1 (n=56) - с отягощенным аллергоанамнезом в виде отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, atopический дерматит) и 2 (n=24) - без отягощенного аллергоанамнеза. Акустические характеристики дыхания определялись после купирования БОС, на 6-10 сутки пребывания в стационаре, в т.ч. в динамике бронхолитического теста, который считался положительным при снижении коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне (5,0-12,6 кГц) ( $\varphi_3$ ) более чем на 15% от исходного.

В результате анализа акустических характеристик дыхания у детей, перенесших ООБ, отмечено повышение уровня общей акустической работы дыхания (АРД общ), АРД в среднечастотном (АРД 2) и высокочастотном (АРД 3) диапазонах (табл.8, рис.14), а также коэффициентов АРД в средне- и высокочастотном диапазонах ( $\varphi_2$  и  $\varphi_3$ ) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (рис.15-16).

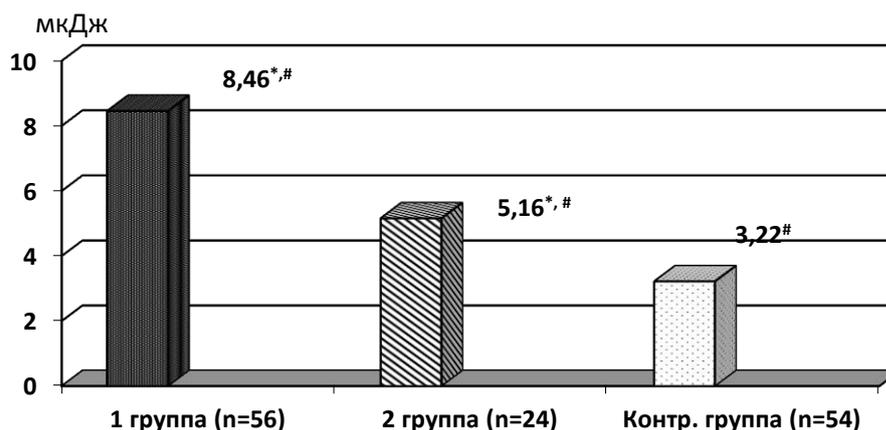
Таблица 8

**Параметры БФГ у детей с ООБ в зависимости от отягощенности  
аллергологического анамнеза**

Показатель	1 группа (n=56)	2 группа (n=24)	Контрольная группа (n=54)
АРД общ, мкДж	8,46±2,93 <sup>*,#</sup>	5,16±1,37 <sup>*,#</sup>	3,22±0,32 <sup>#</sup>
АРД 1, мкДж	6,44±2,66 <sup>*,#</sup>	3,36±0,90 <sup>*</sup>	3,35±0,95 <sup>#</sup>
АРД 2, мкДж	1,83±0,32 <sup>#</sup>	1,64±0,44 <sup>#</sup>	0,64±0,19 <sup>#</sup>
АРД 3, мкДж	0,37±0,16 <sup>*,#</sup>	0,16±0,06 <sup>*,#</sup>	0,02±0,002 <sup>#</sup>
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,05±0,001 <sup>*,#</sup>	0,04±0,01 <sup>*,#</sup>	0,03±0,004 <sup>#</sup>
φ1	0,65±0,02 <sup>#</sup>	0,63±0,03 <sup>#</sup>	0,80±0,016 <sup>#</sup>
φ2	0,31±0,02 <sup>#</sup>	0,33±0,03 <sup>#</sup>	0,18±0,01 <sup>#</sup>
φ3	0,032±0,003 <sup>#</sup>	0,031±0,004 <sup>#</sup>	0,009±0,001 <sup>#</sup>

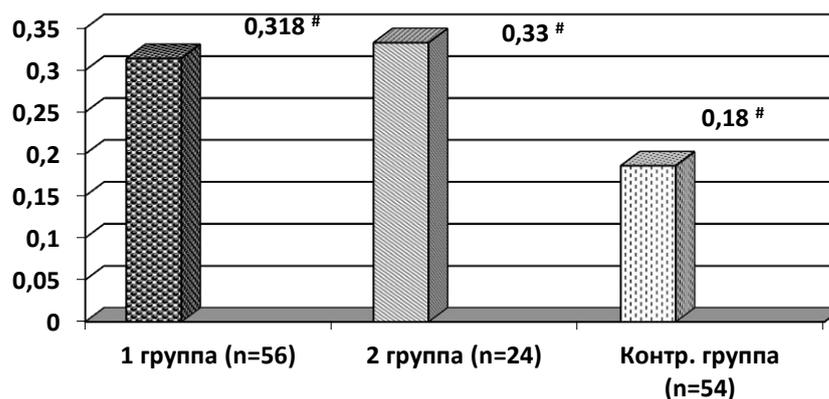
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05

Причем у детей, перенесших ООБ на фоне отягощенного аллергоанамнеза (1 группа) наблюдался более высокий уровень АРД общ, АРД 1, АРД 3 в отличие от 2 группы (p<0,05).



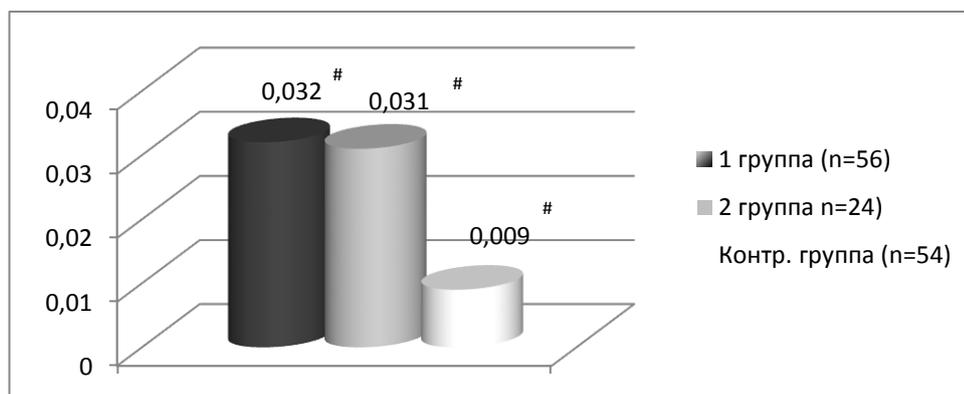
**Рис.14. Сравнительная оценка показателей АРД общ в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05.



**Рис.15. Сравнительная оценка коэффициентов АРД среднечастотного диапазона ( $\phi_2$ ) в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

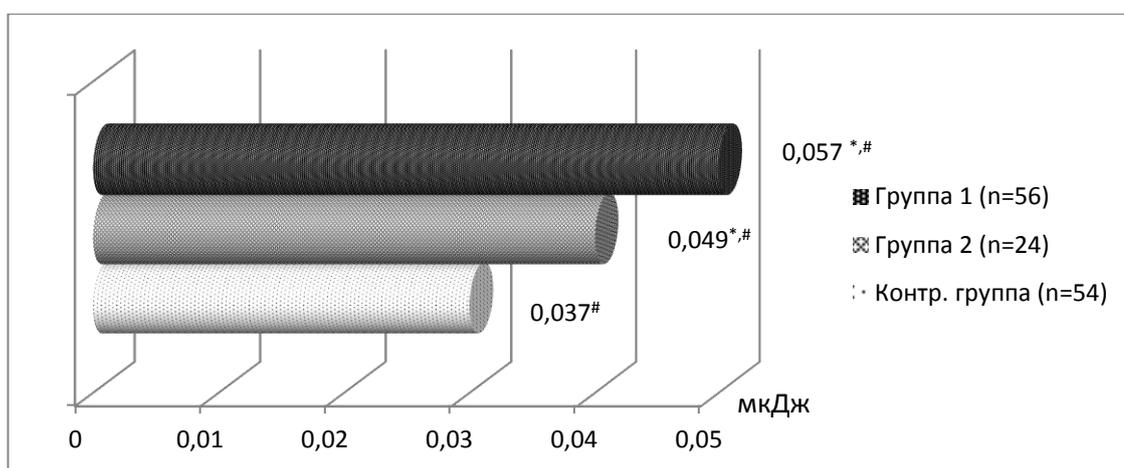
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .



**Рис.16. Сравнительная оценка коэффициентов АРД высокочастотного диапазона ( $\phi_3$ ) в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

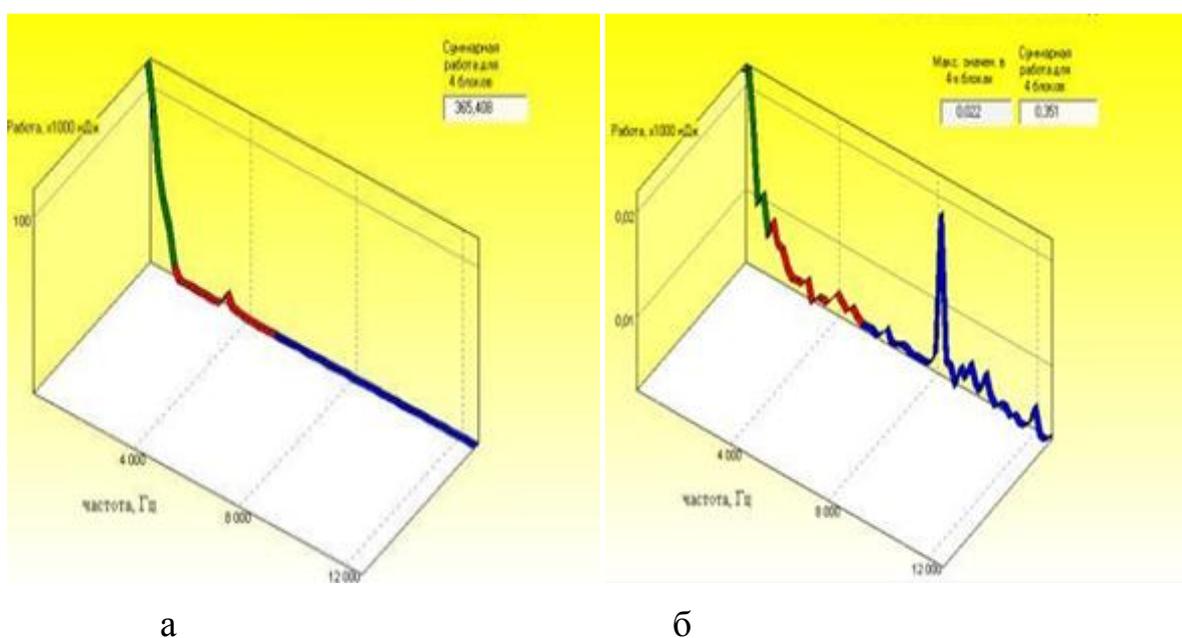
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .

В ходе анализа амплитудных акустических характеристик дыхательных шумов в высокочастотном диапазоне отмечено, что у пациентов 1 и 2 групп величина максимальной амплитуды АРД была достоверно выше (соответственно,  $0,057 \pm 0,008$  и  $0,049 \pm 0,010$  мкДж) по сравнению с практически здоровыми детьми ( $0,037 \pm 0,004$  мкДж) ( $p < 0,05$ ) (рис.17-18).



**Рис.17. Сравнительная оценка величины максимальной амплитуды АРД в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .

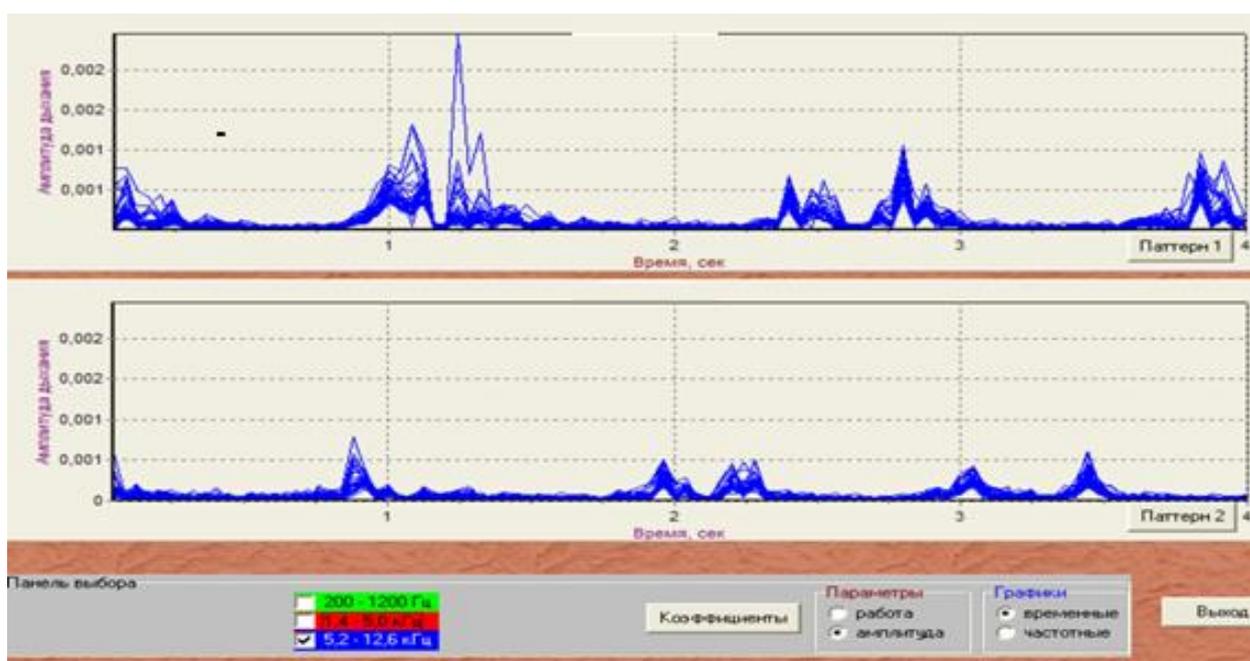


**Рис.18. Визуально регистрируемые кривые уровня амплитуды высокочастотных колебаний в зависимости от характера патологии: а) - практически здоровый мальчик Т., 16 мес.; б) - мальчик П., 12 мес. в периоде реконвалесценции ООБ.**

Следует отметить, что у 27 из 54 (50%) пациентов 1 группы и у 8 из 24 (33%) детей 2 группы тест с бронхолитиком был положительным ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты были расценены как свидетельство клинически не проявляющихся, обратимых нарушений функции внешнего дыхания (скрытой бронхиальной обструкции), что требует дифференциальной

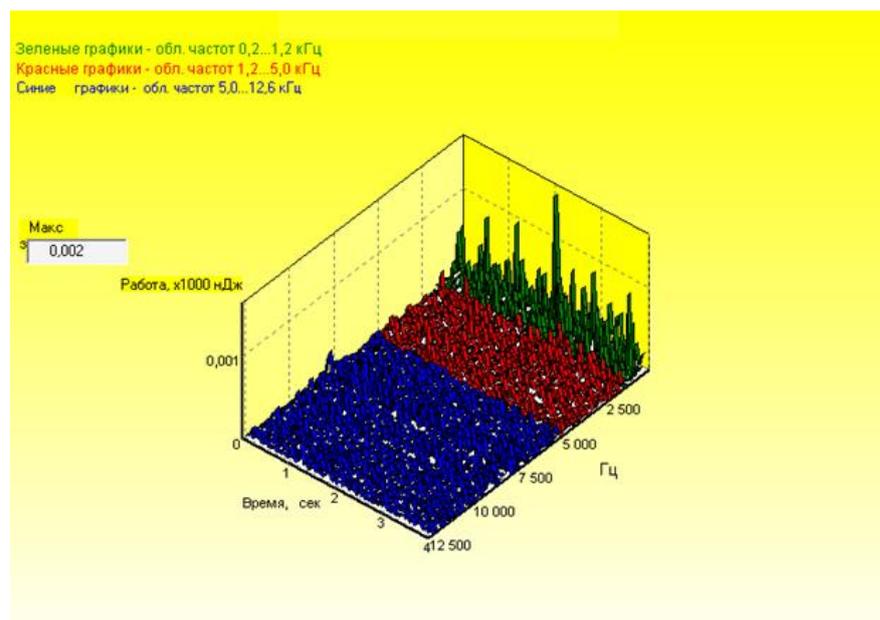
диагностики с БА. Однако, после проведения данного теста у пациентов 1 группы относительная величина коэффициентов  $\varphi_2$  и  $\varphi_3$  уменьшилась более значительно, чем во 2 группе (соответственно, в 1 группе  $\varphi_2$  – на  $18,7 \pm 2,5$ ;  $\varphi_3$  –  $26,5 \pm 3,4$ ; во 2 группе  $\varphi_2$  –  $11,5 \pm 3,0$ ;  $\varphi_3$  –  $18,6 \pm 4,7\%$ ;  $p > 0,05$ ), что свидетельствует о более выраженном улучшении бронхиальной проходимости после бронхолитического теста у детей с отягощенным аллергоанамнезом.

В качестве иллюстрации на рисунке 19 представлены графики паттернов дыхания у ребенка, перенесшего повторный эпизод обструктивного бронхита, дыхательная недостаточность 1-2 степени, в периоде реконвалесценции в динамике фармакологического теста с бронхолитиком.



**Рис.19. Бронхофонограмма в динамике бронходилатационного теста мальчика П., 12 мес. Диагноз: Острый обструктивный бронхит, повторный эпизод, дыхательная недостаточность 1-2 степени, в периоде реконвалесценции (паттерн 1 - до теста, паттерн 2 - после теста с бронхолитиком).**

Кроме того, при визуальной оценке бронхофонограмм у пациентов после перенесенного ООБ, особенно в 1 группе, в высокочастотном акустическом диапазоне выявлялось большое количество высокоамплитудных колебаний (рис.20).



**Рис.20. Бронхофонограмма мальчика Б., 8 мес. с повторным эпизодом острого обструктивного бронхита в периоде реконвалесценции (группа 1).**

Проведен сравнительный анализ акустических характеристик дыхания у детей, перенесших ООБ, в зависимости от наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) (табл.9). Было выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, отмечался более высокий уровень общей акустической работы дыхания (АРД общ), АРД в низкочастотном (АРД 1), и высокочастотном (АРД 3) диапазонах (рис.21-22), коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне ( $\phi 3$ ) (рис.23), а также повышение величины максимальной амплитуды АРД в высокочастотном диапазоне по сравнению с детьми без ППЦНС (рис.24) ( $p < 0,05$ ). Помимо этого, у большинства пациентов с ППЦНС тест с бронхолитиком был положительным в отличие от детей без перинатальной патологии (соответственно, у 60 и у 36%;  $p < 0,05$ ).

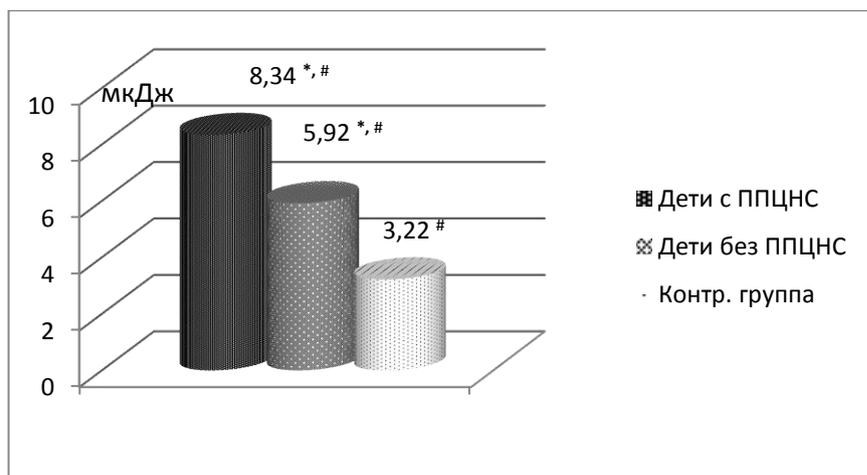
Полученные результаты были расценены нами как свидетельство существенных изменений аэродинамики дыхательных путей, сохраняющихся и в периоде реконвалесценции ООБ, данные нарушения свидетельствует о наличии более выраженных акустических нарушений у этих пациентов.

Таблица 9

**Параметры БФГ у детей с ООБ в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС**

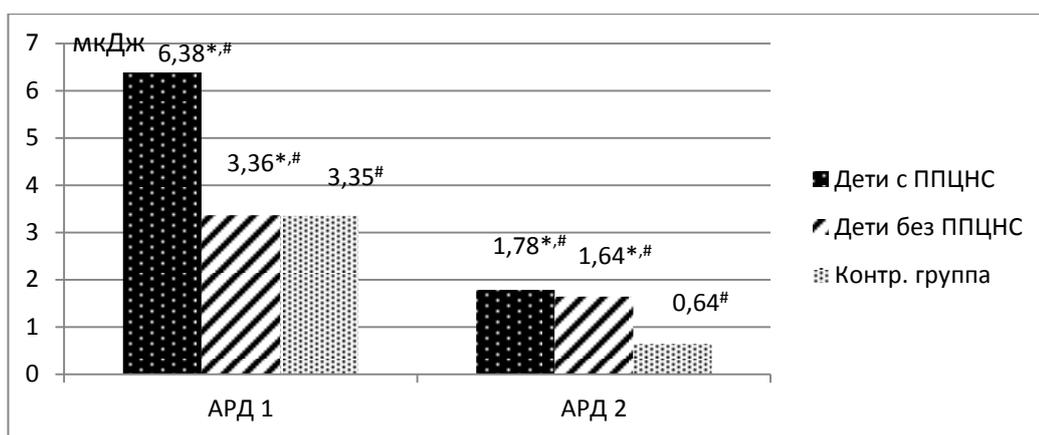
Показатель	Дети с ППЦНС (n=50)	Дети без ППЦНС (n=30)	Контрольная группа (n=54)
АРД общ, мкДж	8,34±3,23 <sup>*,#</sup>	5,92±1,17 <sup>*,#</sup>	3,22±0,32 <sup>#</sup>
АРД 1, мкДж	6,38±2,93 <sup>*,#</sup>	3,36±0,90 <sup>*</sup>	2,44±0,23 <sup>#</sup>
АРД 2, мкДж	1,78±0,34 <sup>#</sup>	1,64±0,44 <sup>#</sup>	0,54±0,07 <sup>#</sup>
АРД 3, мкДж	0,23 ±0,08 <sup>*,#</sup>	0,16±0,06 <sup>*,#</sup>	0,02±0,002 <sup>#</sup>
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,07±0,01 <sup>*,#</sup>	0,04±0,006 <sup>*,#</sup>	0,03±0,004 <sup>#</sup>
φ1	0,65±0,02 <sup>#</sup>	0,64±0,03 <sup>#</sup>	0,80±0,016 <sup>#</sup>
φ2	0,31±0,02 <sup>#</sup>	0,32±0,03 <sup>#</sup>	0,18±0,01 <sup>#</sup>
φ3	0,03±0,003 <sup>#</sup>	0,02±0,003 <sup>#</sup>	0,009±0,001 <sup>#</sup>

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами пациентов; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05



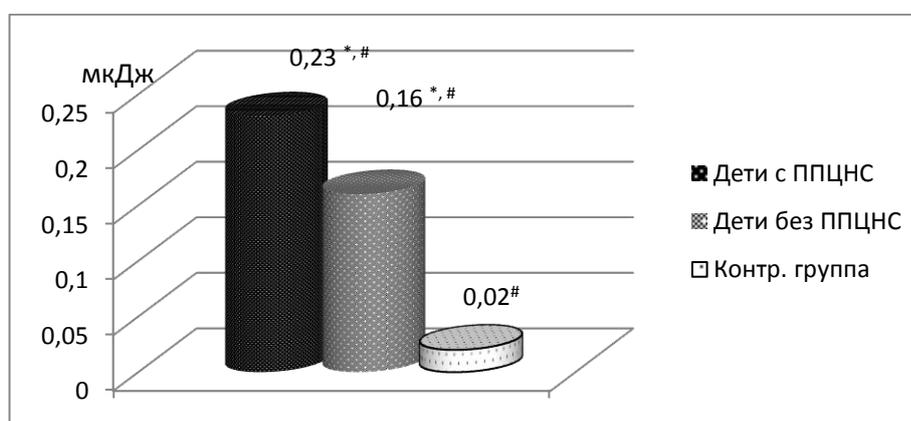
**Рис.21. Сравнительная оценка показателей АРД общ в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами пациентов; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05.



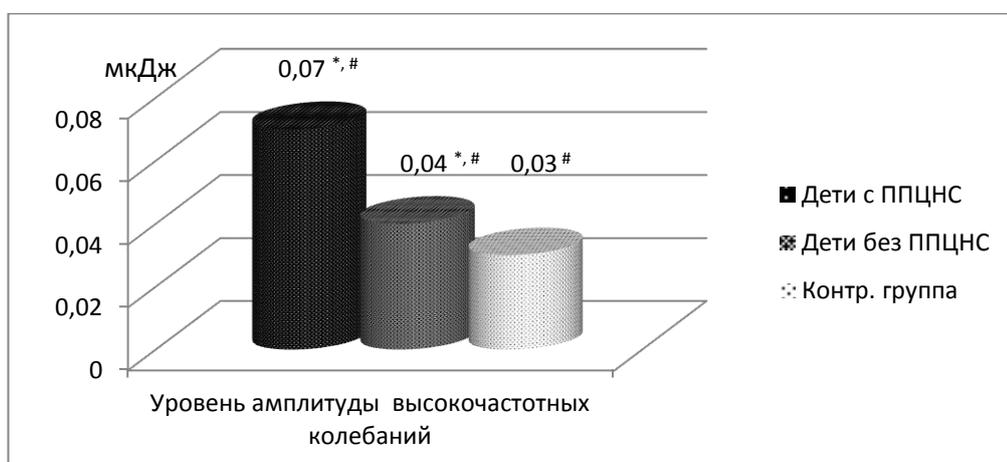
**Рис.22. Сравнительная оценка показателей АРД в низкочастотном и среднечастотном диапазонах в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами пациентов; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .



**Рис.23. Сравнительная оценка показателей АРД в высокочастотном диапазоне в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами пациентов; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .



**Рис.24. Сравнительная оценка уровня амплитуды высокочастотных колебаний в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС.**

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами пациентов; # - между группами пациентов и практически здоровых детей;  $p < 0,05$ .

При проведении корреляционного анализа между клиническими данными и параметрами БФГ у детей, имевших в анамнезе ППЦНС, отмечались положительные корреляционные взаимосвязи между длительностью купирования обструкции и  $\varphi_3$  ( $r=0,30$ ;  $p<0,05$ ), между началом респираторной заболеваемости на 1-м году жизни и АД общ ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Выявленные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи клинических данных и показателей функции внешнего дыхания у этих детей.

Таким образом, у детей раннего возраста, перенесших ООБ, наблюдаются существенные функциональные акустические нарушения, сохраняющиеся в периоде реконвалесценции, свидетельствующие о выраженных акустических респираторных нарушениях (высокий уровень АД общ, АД в среднечастотном и высокочастотном диапазонах, увеличенная амплитуда сигналов в высокочастотном диапазоне, высокая частота встречаемости положительного акустического фармакологического теста с бронхолитиком). При этом данные изменения у пациентов с отягощённым аллергоанамнезом, особенно при наличии в анамнезе ППЦНС, были достоверно более выражены, чем у детей без отягощенного аллергоанамнеза, что должно настораживать в отношении раннего дебюта бронхиальной астмы.

#### **4.2. Вариабельность параметров сердечного ритма у обследованных детей и их взаимосвязь с функциональным состоянием респираторного тракта**

Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводилась оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С».

В целях сравнительной оценки в контрольную группу было включено 74 практически здоровых ребенка в возрасте от 2 до 36 мес. (критерии включения представлены во 2 гл.). Дети были распределены на 3 возрастные

группы: 1 (n=26) в возрасте от 1 до 12 месяцев; 2 (n=18) в возрасте от 12 до 24 месяцев и 3 (n=30) в возрасте от 24 до 36 месяцев.

Результаты обследования практически здоровых детей в зависимости от возраста представлены в таблице 10. В результате исследования было выявлено, что во 2 возрастной группе отмечалось усиление парасимпатической регуляции, что сопровождалось достоверным увеличением уровня SDNN, RMSSD, pNN50, Aмо ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о реактивной напряженности регуляторных механизмов ВНС в данном возрасте. Индекс напряжения регуляторных систем (SI) был наиболее низким во 2 возрастной группе ( $SI_1 - 317,43 \pm 41,50$ ;  $SI_2 - 231,80 \pm 17,19$ ;  $SI_3 - 336,79 \pm 34,27$ ;  $p < 0,05$ ), что характеризует снижение степени централизации в управлении сердечным ритмом в данной возрастной группе. Таким образом, у детей в возрасте от 1 до 2 лет наблюдается напряженность механизмов вегетативной регуляции в виде усиления ее парасимпатической направленности. С возрастом отмечалось увеличение мощности спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF) ( $HF_1 - 22,80 \pm 2,60$ ;  $HF_2 - 25,12 \pm 2,98$ ;  $HF_3 - 28,91 \pm 2,40\%$ ;  $p_{1-3} < 0,05$ ), уменьшение мощности спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (LF) ( $LF_1 - 52,53 \pm 2,20$ ;  $LF_2 - 51,49 \pm 1,49$ ;  $LF_3 - 45,35 \pm 2,22\%$ ;  $p_{1-3, 2-3} < 0,05$ ) и соотношения LF/HF (1 возрастная группа -  $3,61 \pm 0,55$ ; 2 возрастная группа -  $2,71 \pm 0,36$ ; 3 возрастная группа -  $2,10 \pm 0,31$ ;  $p < 0,05$ ), что может быть расценено как становление механизмов вегетативной регуляции.

Достоверных различий показателей ВСР в зависимости от гендерной принадлежности не наблюдалось (табл.11).

Полученные нами показатели variability сердечного ритма у практически здоровых детей раннего возраста использованы в качестве нормативных величин.

Таблица 10

## Результаты оценки вариабельности сердечного ритма у практически здоровых детей в зависимости от возраста

Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
Контроль- ная группа (n=74)	28,9±0,7	23,7±0,8	304,4±20,9	4,7±0,4	26,3±1,5	49,3±1,4	2,7±0,2	4,1±0,3	61,9±1,4
1 группа (1-12 мес.) (n=26)	29,08±1,25	22,52±1,37*	317,43±41,50*	4,33±0,70	22,80±2,60**	52,53±2,20**	3,61±0,55**	3,56±0,55*	62,20±2,33
2 группа (12-24 мес.) (n=18)	31,03±1,01#	25,38±1,65* #	231,80±17,19* #	3,82±0,49	25,12±2,98	51,49±1,49#	2,71±0,36#	4,58±0,63*	61,43±4,81
3 группа (24-36 мес.) (n=30)	27,57±1,30#	23,71±1,47#	336,79±34,27#	4,70±0,72	28,91±2,40**	45,35±2,22**,#	2,10±0,31**,#	4,41±0,62	62,05±2,44
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между 1 и 2 группами; ** - между 1 и 3 группами; # - между 2 и 3 группами; p<0,05									



Оценка показателей ВСР была проведена 125 пациентам после купирования БОС, на 6-10 сутки пребывания в стационаре (группа наблюдения). Пациенты были распределены на 2 группы: 1 (n=73) - с отягощенным аллергоанамнезом в виде отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и 2 (n=52) - без отягощенного аллергоанамнеза.

В ходе исследования выявлено, что у пациентов 1 и 2 групп существенно доминировало парасимпатическое звено ВНС в отличие от практически здоровых. При этом в 1 группе данные показатели (SDNN, RMSSD, pNN50) имели более высокие значения, чем во 2 группе (соответственно,  $50,4 \pm 2,2$  и  $37,4 \pm 2,0$  мс;  $43,9 \pm 2,0$  и  $31,7 \pm 1,9$  мс;  $18,2 \pm 1,5$  и  $10,1 \pm 1,3\%$ ;  $p < 0,05$ ) (табл.12).

Выявлено, что у детей, перенесших ООБ, наибольшее значение имела мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF), по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Причем в 1 группе этот показатель был значительно выше по сравнению со 2 группой (соответственно,  $35,7 \pm 1,7$  и  $30,1 \pm 2,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о более выраженном преобладании парасимпатического тонуса ВНС (табл.12). Отмечено, что у детей с ООБ индекс напряжения (SI) имел существенно меньшее значение, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ) при этом в 1 группе выявлено более низкое значение данного показателя, чем во 2 группе (соответственно,  $169,8 \pm 22,6$  и  $274,6 \pm 28,0$ ;  $p < 0,05$ ). Было отмечено увеличение индекса централизации (IC) у детей с ООБ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), при этом уровень показателя был более высоким в 1 группе, чем во 2 группе (соответственно,  $6,8 \pm 0,7$  и  $5,5 \pm 0,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 12

## Показатели ВСР у детей раннего возраста в зависимости от наличия отягощенности аллергоанамнеза

Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
1 группа (n=73)	50,4±2,2* #	43,9±2,0* #	169,8±22,6* #	6,8±0,7* #	35,7±1,7* #	43,6±1,4 <sup>#</sup>	1,6±0,1* #	18,2±1,5* #	49,6±1,4* #
2 группа (n=52)	37,4±2,0* #	31,7±1,9* #	274,6±28,0*	5,5±0,7 <sup>#</sup>	30,1±2,1* #	45,8±1,8	2,9±0,5*	10,1±1,3* #	58,6±1,8*
Контрольная группа (n=74)	28,9±0,7 <sup>#</sup>	23,7±0,8 <sup>#</sup>	304,4±20,9 <sup>#</sup>	4,7±0,4 <sup>#</sup>	26,3±1,5 <sup>#</sup>	49,3±1,4 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	4,1±0,3 <sup>#</sup>	61,9±1,4 <sup>#</sup>
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05									

Следует отметить, что по данным ВСР у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом реже встречалась нормотоническая и симпатикотоническая регуляция. Так, в 1 группе нормотония имелась только у 9,5% пациентов, в то время как во 2 группе данное состояние встречалось значительно чаще - у 23,0% детей ( $p < 0,05$ ), симпатикотония в 1 группе была лишь у 4 (5,4%) детей; а во 2 группе - у 9 (17,3%) ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа между клиническими данными и функциональными параметрами дыхательной и вегетативной нервной системы в 1 группе выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между частотой повторных обструкций и уровнем SI ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между значением  $\phi_2$  после бронходилатационного теста и показателем SDNN ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной амплитудных акустических характеристик дыхательных шумов в высокочастотном диапазоне и показателем IC ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем общей APД и LF ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем IC и максимальной амплитуды APД в высокочастотном диапазоне ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ); и отрицательные корреляции: между частотой повторных обструкций и величиной SDNN ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной RMSSD и коэффициента  $\phi_3$  после теста с бронхолитиком ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

Во 2 группе отмечены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем APД общ и RMSSD ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), HF ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем LF и коэффициента  $\phi_2$  ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной  $A_{mo}$  и APД 3 ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), и отрицательные корреляции: между наличием ППЦНС и уровнем RMSSD ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между наличием отягощенного течения родов и соотношением LF/HF ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем APД общ и  $A_{mo}$  ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной LF и коэффициента  $\phi_1$  после теста с бронхолитиком ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной pNN50 и APД 3 ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных

акустических характеристик, состояния вегетативного гомеостаза и клинических проявлений у пациентов, перенесших ООБ.

В результате проведения сравнительного анализа функциональных показателей ВСП у детей, перенесших ООБ, в зависимости от наличия в анамнезе перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) в виде церебральной ишемии 1 степени было выявлено, что у детей с БОС, перенесших ППЦНС, отмечалось более выраженное преобладание парасимпатического тонуса ВНС, чем у пациентов без ППЦНС, характеризующееся повышением величины SDNN; RMSSD ( $p < 0,05$ ) (табл.13). Отмечено, что у этих пациентов наибольшее значение имела мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF) ( $p < 0,05$ ) и наименьшее значение имела мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (LF) ( $p < 0,05$ ). У детей, перенесших ППЦНС, выявлено более низкое значение соотношения LF/HF ( $p < 0,05$ ), и снижение уровня SI ( $p < 0,05$ ) в отличие от пациентов без ППЦНС, что свидетельствует о более выраженной напряженности вегетативных регуляторных механизмов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей раннего возраста, перенесших ООБ и имеющих отягощенный аллергоанамнез, особенно с наличием ППЦНС в анамнезе, характерно преобладание парасимпатического тонуса ВНС; реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов; повышение степени централизации в управлении сердечным ритмом; несостоятельность автономной регуляции.

Таблица 13

## Сравнительная характеристика показателей ВСП у детей в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС

Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
Группа с ППЦНС (n=81)	45,8±1,9 <sup>#</sup>	40,1±1,8 <sup>*,#</sup>	174,2±11,3 <sup>*,#</sup>	6,4±0,6 <sup>#</sup>	36,1±1,6 <sup>*,#</sup>	42,4±1,2 <sup>*,#</sup>	1,6±0,1 <sup>*,#</sup>	15,7±1,3 <sup>#</sup>	52,6±1,4 <sup>#</sup>
Группа без ППЦНС (n=44)	42,6±3,0 <sup>#</sup>	36,7±2,7 <sup>*,#</sup>	261,8±33,7 <sup>* ,#</sup>	6,0±1,0 <sup>#</sup>	28,2±2,4 <sup>*</sup>	48,8±2,3 <sup>*</sup>	3,4±0,6 <sup>*</sup>	13,1±1,9 <sup>#</sup>	54,3±2,2 <sup>#</sup>
Контрольная группа (n=74)	28,9±0,7 <sup>#</sup>	23,7±0,8 <sup>#</sup>	304,4±20,9 <sup>#</sup>	4,7±0,4 <sup>#</sup>	26,3±1,5 <sup>#</sup>	49,3±1,4 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	4,1±0,3 <sup>#</sup>	61,9±1,4 <sup>#</sup>
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между 1 и 2 группами; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05									

## ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ КАТАМНЕЗА ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ

### 5.1. Клинико-функциональные и иммунологические особенности в катамнезе у детей, перенесших острый обструктивный бронхит

Катамнез детей, перенесших ООБ, проводился в течение 12-36 месяцев. Для оценки роли перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) в прогнозе формирования БА в ходе исследования пациенты в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксического генеза - церебральной ишемии 1 степени тяжести были распределены на 4 группы: группа А (n=54) - с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n=27) - без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n=18) - с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n=24) - без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС.

При проведении оценки анамнестических данных выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), чаще отмечалось неблагоприятное течение антенатального периода развития (гестозы 1-й и 2-й половины беременности, угроза преждевременных родов, ОРИ во время беременности, обострение хронических заболеваний, анемии у матери и др.) (соответственно, у 98,1; у 74,1; у 66,6 и у 56,7%;  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$ ). Патологическое течение родов также чаще встречалось у матерей детей групп А и В (соответственно, у 96,2; у 66,7; у 38,8 и у 30,5%;  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ). Наиболее тяжелое течение интранатального периода отмечено у матерей пациентов групп А и В: роды путем кесарева сечения (соответственно, у 17,2 и у 11,1%;  $p < 0,05$ ), обвитие пуповиной в родах (соответственно, у 7,6 и у 7,4%;  $p > 0,05$ ), стремительные роды (соответственно, у 15,3 и у 7,4%;  $p < 0,05$ ), вакуум экстракция отмечена только в группе А у 1,9% детей. Недоношенными (на 35-37 неделе) родились 11,4% пациентов группы А и 22,2% детей группы В ( $p < 0,05$ ). Почти у 1/3 у детей с ППЦНС (группы А и В) встречалась низкая оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте (5-7 баллов) (соответственно, у 30,5 и у 40,7%;  $p < 0,05$ ). Таким

образом, у детей с наличием в анамнезе ППЦНС отмечалось наиболее тяжелое течение анте- и интранатального периодов.

В ходе анализа социального анамнеза выявлено, что дети группы А чаще проживали в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях (сырость, плесень в квартире или доме) (соответственно, 30,7; 22,0; 27,7 и 17,3%;  $p_{A-D} < 0,05$ ). Скученность в месте проживания чаще наблюдалась также у детей группы А (соответственно, у 44,2; у 37,0; у 38,8 и у 34,7%;  $p_{A-D} < 0,05$ ). Во многих семьях всех групп была выявлена высокая «антигенная нагрузка» места проживания: наличие домашних животных (соответственно, у 48,1; у 51,9; у 50,0 и у 47,7%;  $p > 0,05$ ); ковры, открытые стеллажи с книгами (соответственно, у 82,6; у 74,0; у 83,3; у 82,6%;  $p > 0,05$ ), наличие среди постельных принадлежностей изделий из пуха, пера или шерсти (соответственно, у 44,2; у 25,9; у 44,4; у 34,7%;  $p_{A-B, A-D} < 0,05$ ). Более чем у 1/3 пациентов группы А родители указывали на наличие профессиональной вредности (1 и 2 сетка вредности; работа с токсическими веществами; вибрация) (соответственно, 36,5; 14,8; 22,2; 4,3%;  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ). Во всех группах отмечена высокая частота встречаемости пассивного курения, особенно в группах А и В (соответственно, 69,1; 70,4; 61,1; 52,2%;  $p_{A-D, B-D} < 0,05$ ), что негативно влияло на функциональное состояние бронхолегочной системы.

При сравнительной оценке показателей острой респираторной заболеваемости отмечено, что дети группы А чаще начинали болеть ОРВИ на первом году жизни по сравнению с остальными группами (соответственно, 94,3; 88,9; 88,8; 87,1%;  $p_{A-D} < 0,05$ ). Средний возраст первого эпизода ООБ в группе D был наибольшим по сравнению с детьми групп А, В и С) (соответственно,  $5,9 \pm 0,6$ ;  $5,7 \pm 0,8$ ;  $5,8 \pm 0,7$ ;  $6,8 \pm 0,7$  мес.;  $p_{A-D, B-D, C-D} < 0,05$ ). В группе А наблюдалась более высокая частота заболеваемости ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей (соответственно,  $5,3 \pm 0,3$ ;  $3,9 \pm 0,3$ ;  $3,6 \pm 0,4$ ;  $1,8 \pm 0,1$  раз в год;  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, C-D} < 0,05$ ).

Отмечено, что почти у половины детей группы А (у 22 из 54 детей) (40,7%) ООБ имел более тяжелое течение, что сопровождалось дыхательной

недостаточностью 1-2 степени в отличие от групп В, С и D (соответственно, у 3 из 27 детей (11,1%), у 4 из 18 детей (22,2%), у 1 из 24 детей (4,3%);  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, C-D, B-C} < 0,05$ ). Обструкция быстрее купировалась у детей в группе D (соответственно, на  $5,4 \pm 0,09$ ;  $3,0 \pm 0,1$ ;  $2,1 \pm 0,1$ ;  $1,9 \pm 0,08$  сут.;  $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$ ), что обусловлено более легким течением у них ООБ.

Выявлено, что развитие ООБ на фоне перенесенного ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести прогностически неблагоприятно (табл.14). Так, почти у половины детей групп А и В наблюдались повторные эпизоды бронхообструкции (соответственно, у 24 из 54 (44,4%) и у 14 из 27 (51,8%) пациентов) по сравнению с группами С и D (соответственно, у 4 из 18 (22,2%) и у 5 из 24 (20,8%) пациентов;  $p_{A-D, B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ).

БА была диагностирована только у детей групп А, В и С (соответственно, у 37,0; у 18,5 и у 33,3%;  $p > 0,05$ ). Следовательно, сочетание отягощенного аллергологического анамнеза с перенесенным ППЦНС повышает риск развития БА у детей раннего возраста. В группе А у 15 из 20 пациентов (75%) сформировалась БА легкой степени интермиттирующее течение и у 5 из 20 (25%) – БА легкой степени персистирующее течение. В группе В у всех пациентов была диагностирована БА легкой степени интермиттирующее течение. В группе С у 4 детей из 6 (66%) установлена БА легкой степени интермиттирующее течение и у 2 из 6 (33%) – БА легкой степени персистирующее течение. При этом было выявлено, что у детей с перенесенным ППЦНС имели место более частые обострения БА ( $p < 0,05$ ).

В ходе катамнеза был определен атрибутивный риск развития повторных эпизодов ООБ и БА в зависимости от наличия в анамнезе отягощенного аллергоанамнеза и ППЦНС гипоксического генеза, церебральной ишемии 1 степени тяжести. Отмечено, что у большинства детей раннего возраста, перенесших ППЦНС, атрибутивный риск повторных эпизодов ООБ увеличивался на 31%. Одновременно с ППЦНС при наличии отягощенного аллергоанамнеза атрибутивный риск развития БА увеличивался на 19%.

Таблица 14

## Катамнез исходов ООБ у детей раннего возраста

Группа А n=54			Группа В n=27			Группа С n=18			Группа D n=24		
БА абс/%	Повторные ООБ абс/%	Нет обструкций абс/%	БА абс/%	Повторные ООБ абс/%	Нет обструкций абс/%	БА абс/%	Повторные ООБ абс/%	Нет обструкций абс/%	БА абс/%	Повторные ООБ абс/%	Нет обструкций абс/%
20/37,0	24/44,4 <sup>*,#</sup>	10/18,5 <sup>*,#</sup>	5/18,5	14/51,8 <sup>**,##</sup>	8/29,6	6/33,3	4/22,2 <sup>#,##</sup>	8/44,4 <sup>#</sup>	-	5/20,8 <sup>*,**</sup>	19/79,1 <sup>*</sup>
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между группами А и D; ** - между группами В и D; # - между группами А и С; ## - между группами В и С; p<0,05											

При определении исходных функциональных акустических параметров при помощи БФГ у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, сразу после купирования бронхиальной обструкции определялись более выраженные акустические респираторные нарушения (табл.15), проявляющиеся высоким уровнем общей акустической работы дыхания (АРД общ) ( $p_{A-B, A-C, B-C, A-D} < 0,05$ ); АРД в высокочастотном диапазоне (АРД 3) ( $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$ ); коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне ( $\phi 3$ ) ( $p_{A-D} < 0,05$ ).

**Таблица 15**

**Сравнительная характеристика параметров БФГ у детей, перенесших ООБ, при катamnестическом исследовании**

Показатель	Группа А (n=40)	Группа В (n=12)	Группа С (n=5)	Группа D (n=12)	Контрольн ая группа (n=54)
АРД общ, мкДж	9,70±4,02 <sup>*,**,##</sup> ##	5,74±2,29 <sup>*,****</sup> #	5,11±1,65 <sup>**,#</sup> ###	3,28±0,78 <sup>****</sup> ###,###	3,22±0,32 <sup>#</sup>
АРД 1, мкДж	7,46±3,66 <sup>*,**,##</sup> ##	3,76±1,46 <sup>*,**,#</sup>	4,01±1,67 <sup>**,**</sup> ##	2,68±0,72 <sup>##</sup>	2,42±0,20 <sup>#</sup>
АРД 2, мкДж	2,05±0,43 <sup>#,**</sup>	1,78±0,73 <sup>#</sup>	1,20± 0,11 <sup>#,**</sup>	1,40±0,25 <sup>#</sup>	0,54±0,06 <sup>#</sup>
АРД 3, мкДж	0,26±0,11 <sup>*,**,##</sup> ##	0,19±0,10 <sup>*,#</sup>	0,13±0,03 <sup>**,#</sup>	0,10±0,02 <sup>##,##</sup>	0,02±0,002 <sup>#</sup>
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,06±0,01 <sup>**,##,##</sup>	0,05±0,01 <sup>#</sup>	0,05± 0,02 <sup>**,#</sup>	0,04±0,014 <sup>###</sup> #	0,03±0,004 <sup>#</sup>
$\phi 1$	0,64±0,02 <sup>#</sup>	0,64±0,02 <sup>#</sup>	0,64±0,05 <sup>#</sup>	0,69±0,02 <sup>#</sup>	0,80±0,01 <sup>#</sup>
$\phi 2$	0,32±0,02 <sup>#</sup>	0,31±0,02 <sup>#</sup>	0,33±0,03 <sup>#</sup>	0,27±0,02 <sup>#</sup>	0,18±0,01 <sup>#</sup>
$\phi 3$	0,034±0,004 <sup>###</sup> #	0,032±0,006 <sup>#</sup>	0,032±0,011 <sup>#</sup>	0,024±0,005 <sup>#</sup> ##	0,009±0,001 <sup>#</sup>
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между группами А и В; ** - между группами А и С; *** - между группами В и С; **** - между группами В и D; ## - между группами А и D; ### - между группами С и D; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; $p < 0,05$					

Помимо этого, выраженные изменения у детей, имевших в анамнезе с ППЦНС, исходно характеризовались повышением уровня амплитуды высокочастотных колебаний ( $p_{A-C, A-D} < 0,05$ ) и более высокой частотой встречаемости положительного бронходилатационного теста, соответственно

у 24 из 54 пациентов (у 45,0%) группы А; у 5 из 27 детей (у 18,5%) группы В; у 4 из 24 детей (у 16,6%) группы С и лишь у 2 из 24 пациентов (у 8,3%) группы D ( $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$ ).

В катамнезе при сравнительном анализе параметров БФГ у пациентов, перенесших ООБ, в динамике отмечалась тенденция к нормализации показателей функции внешнего дыхания (ФВД), что проявлялось уменьшением уровня общей акустической работы дыхания (АРД общ) и коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне ( $\varphi 3$ ) ( $p < 0,05$ ) (табл.16).

**Таблица 16**

**Параметры БФГ у детей раннего возраста, перенесших ООБ, при катамнестическом исследовании**

Показатель	1 группа		2 группа		Контрольная группа (n=54)
	(исходно) (n=56)	(в катамнезе) (n=21)	(исходно) (n=24)	(в катамнезе) (n=5)	
АРД общ, мкДж	8,46±2,93 <sup>#</sup>	8,09±2,30 <sup>#</sup>	5,16±1,37 <sup>*,#</sup>	4,02±0,89 <sup>*,#</sup>	3,22±0,32 <sup>#</sup>
АРД 1, мкДж	6,44±2,66 <sup>#</sup>	6,31±2,09 <sup>#</sup>	3,36±0,90 <sup>#</sup>	2,81±0,73 <sup>#</sup>	2,44±0,23 <sup>#</sup>
АРД 2, мкДж	1,83±0,32 <sup>#</sup>	1,64±0,31	1,64±0,44 <sup>#</sup>	1,11±0,21	0,54±0,07 <sup>#</sup>
АРД 3, мкДж	0,37±0,16 <sup>#</sup>	0,04±0,07	0,16±0,06 <sup>#</sup>	0,04±0,05	0,02±0,002 <sup>#</sup>
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	0,05±0,001 <sup>#</sup>	0,04±0,01	0,04±0,01 <sup>#</sup>	0,03±0,01	0,03±0,004 <sup>#</sup>
$\varphi 1$	0,65±0,02 <sup>#</sup>	0,63±0,05	0,63±0,030 <sup>#</sup>	0,62±0,10	0,80±0,016 <sup>#</sup>
$\varphi 2$	0,31±0,02 <sup>#</sup>	0,34±0,05	0,33±0,03 <sup>#</sup>	0,34±0,09	0,18±0,01 <sup>#</sup>
$\varphi 3$	0,032±0,003 <sup>*,#</sup>	0,015±0,003 <sup>*</sup>	0,031±0,004 <sup>#</sup>	0,018±0,09	0,009±0,001 <sup>#</sup>
Достоверность различия показателей в динамике по критерию Вилкоксона: * - у пациентов 1 группы; ** - у пациентов 2 группы; $p < 0,05$ Достоверность различия показателей между группами пациентов и практически здоровых детей по критерию Манна-Уитни: #; $p < 0,05$					

По данным БФГ у 88% детей, с установленным в катамнезе диагнозом БА, исходно определялись достоверно выраженные акустические нарушения, проявляющиеся высоким уровнем АРД общ, АРД 3,  $\varphi 3$ , амплитуды

высокочастотных колебаний по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (табл.17).

Следует отметить, что после проведения теста с бронхолитиком у пациентов с БА наблюдалось стойкое существенное снижение показателя  $\varphi 3$ , как исходно у 22 из 26 (84,6%) детей, так и в катамнезе у 8 из 10 детей (80%) (соответственно, на  $30,8 \pm 4,9$  и  $39,4 \pm 6,8\%$ ;  $p > 0,05$ ), что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и служит дополнительным критерием диагностики БА.

При катамнестическом исследовании у детей с БА изменения акустических параметров дыхания сохранялись, причём в ряде случаев было выявлено их ухудшение в виде нарастания АРД общ ( $p < 0,05$ ) (табл.17).

**Таблица 17**

**Параметры БФГ у детей раннего возраста с установленным в катамнезе диагнозом БА в сравнении с контрольной группой**

Показатель	Исходно (n=26)	В катамнезе (n=10)	Контрольная группа (n=54)
АРД общ, мкДж	$8,59 \pm 1,64^{* \#}$	$12,51 \pm 4,82^{* \#}$	$3,22 \pm 0,32^{\#}$
АРД 1, мкДж	$5,44 \pm 1,14^{* \#}$	$9,63 \pm 4,04^{* \#}$	$2,42 \pm 0,20^{\#}$
АРД 2, мкДж	$2,15 \pm 0,50^{\#}$	$2,62 \pm 1,02^{\#}$	$0,54 \pm 0,06^{\#}$
АРД 3, мкДж	$0,22 \pm 0,06^{\#}$	$0,20 \pm 0,15^{\#}$	$0,02 \pm 0,002^{\#}$
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, мкДж	$0,06 \pm 0,01^{\#}$	$0,05 \pm 0,01^{\#}$	$0,03 \pm 0,004^{\#}$
$\varphi 1$	$0,66 \pm 0,03^{\#}$	$0,61 \pm 0,09^{\#}$	$0,80 \pm 0,01^{\#}$
$\varphi 2$	$0,30 \pm 0,03^{\#}$	$0,37 \pm 0,09^{\#}$	$0,18 \pm 0,01^{\#}$
$\varphi 3$	$0,03 \pm 0,00^{\#}$	$0,01 \pm 0,0^{\#}$	$0,009 \pm 0,001^{\#}$
Достоверность различия показателей по критерию Вилкоксона: * - между исходными и катамнестическими данными у больных с БА; по критерию Манна-Уитни $\#$ - между показателями пациентов с БА и практически здоровыми детьми; $p < 0,05$			

При проведении оценки ВСР у пациентов, перенесших ООБ, было выявлено, что в катамнезе все определяемые показатели (исходные и

катамнестические) достоверно не изменялись ( $p > 0,05$ ) (табл.18). В то же время у детей 1 и 2 групп сохранялась выраженная ваготония, характеризующаяся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF; снижением Амо; прослеживалась существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением SI и LF/HF по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Данные изменения свидетельствуют о стойких нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших бронхиальную обструкцию.

По результатам исследования ВСП в катамнезе у детей, перенесших ООБ, в группах А, В и С определялась более выраженная ваготония, характеризующаяся повышением SDNN ( $p_{A-B, A-D} < 0,05$ ), RMSSD ( $p_{A-B, B-C, C-D, A-D} < 0,05$ ), pNN50 ( $p_{A-D, C-D} < 0,05$ ); снижением Амо ( $p_{A-D, C-D} < 0,05$ ) по сравнению с группой D. При этом у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, наблюдалось более значимое повышение показателя HF ( $p_{A-C, A-D} < 0,05$ ). Помимо этого у пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно в группе А, прослеживалась существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением SI ( $p_{A-B, B-D} < 0,05$ ) и LF/HF ( $p_{A-D, B-D, C-D} < 0,05$ ) (табл.19).

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка клинических особенностей детей, перенесших ООБ, в зависимости от нарушения вегетативной регуляции. Изменения ВСП оценивались в сумме 3-х и более критериев, отличающихся от контрольной группы более чем на 1 сигмальное отклонение. В качестве изменений ВСП рассматривались показатели: SDNN, RMSSD, SI, IC, pNN50, LF/HF. Выявлено, что дети, исходно имеющие изменения ВСП, чаще болели ОРИ (соответственно,  $6,0 \pm 1,8$  и  $4,1 \pm 0,3$  раз в год;  $p < 0,05$ ). Возраст возникновения первого эпизода ООБ не зависел от наличия нарушений вегетативной регуляции и составил соответственно,  $7,0 \pm 1,4$  и  $7,2 \pm 0,8$  мес ( $p > 0,05$ ). В то же время у детей с изменениями показателей ВСП в 3 раза чаще отмечалась дыхательная недостаточность 1-2 степени (соответственно, у 65 и у 23%;  $p < 0,05$ ).

Таблица 18

**Показатели ВСР в катамнезе у детей раннего возраста, перенесших ООБ, в зависимости от отягощенности  
аллергоанамнеза**

Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
1 группа (исходно) (n=73)	50,4±2,2 <sup>#</sup>	43,9±2,0 <sup>#</sup>	169,8±22,6 <sup>#</sup>	6,8±0,7 <sup>#</sup>	35,7±1,7 <sup>#</sup>	43,6±1,4 <sup>#</sup>	1,6±0,1 <sup>#</sup>	18,2±1,5 <sup>#</sup>	49,6±1,4 <sup>#</sup>
1 группа (в катамнезе) (n=36)	48,5±3,1 <sup>#</sup>	45,4±3,4 <sup>#</sup>	177,9±20,1 <sup>#</sup>	7,7±1,5 <sup>#</sup>	39,9±2,4 <sup>#</sup>	37,3±2,1 <sup>#</sup>	1,4±0,1 <sup>#</sup>	21,4±2,9 <sup>#</sup>	50,7±2,2 <sup>#</sup>
2 группа (исходно) (n=52)	37,4±2,0 <sup>#</sup>	31,7±1,9 <sup>#</sup>	274,6±28,0 <sup>#</sup>	5,5±0,7 <sup>#</sup>	30,1±2,1 <sup>#</sup>	45,8±1,8 <sup>#</sup>	2,9±0,5 <sup>#</sup>	10,1±1,3 <sup>#</sup>	58,6±1,8
2 группа (в катамнезе) (n=21)	39,1±2,9 <sup>#</sup>	33,6±2,4 <sup>#</sup>	187,5±15,7 <sup>#</sup>	5,2±0,9 <sup>#</sup>	34,0±3,4 <sup>#</sup>	41,5±3,4 <sup>#</sup>	2,0±0,1	11,5±1,6 <sup>#</sup>	51,6±2,1 <sup>#</sup>
Контрольная группа (n=74)	28,9±0,7 <sup>#</sup>	23,7±0,8 <sup>#</sup>	304,4±20,9 <sup>#</sup>	4,7±0,4 <sup>#</sup>	26,3±1,5 <sup>#</sup>	49,3±1,4 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	4,1±0,3 <sup>#</sup>	61,9±1,4 <sup>#</sup>
Достоверность различия показателей между группами пациентов и практически здоровых детей по критерию Манна-Уитни: <sup>#</sup> - p<0,05.									

Таблица 19

## Сравнительная характеристика показателей ВСР у детей при катamnестическом исследовании

Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
группа А (n=54)	48,7±2,6 <sup>*,###</sup>	42,6±2,4 <sup>*,###</sup>	177,9±29,3 <sup>**##</sup> #	7,1±0,7 <sup>*#</sup>	37,3±1,9 <sup>**##</sup>	43,3±1,4 <sup>##</sup>	1,5±0,1 <sup>#,##</sup>	17,3±1,7 <sup>###</sup>	51,5±1,8 <sup>##</sup>
группа В (n=27)	38,5±2,7 <sup>*#</sup>	33,9±2,6 <sup>*,***, #</sup>	221,6±25,3 <sup>****</sup> #	5,1±1,1 <sup>*,****, ##</sup>	33,0±2,7 <sup>#</sup>	41,5±2,2 <sup>****#</sup>	1,9±0,4 <sup>****, #</sup>	12,2±2,0 <sup>#</sup>	55,5±2,2 <sup>#</sup>
группа С (n=18)	48,3±3,9 <sup>#,###</sup>	46,5±3,7 <sup>***,###</sup> #	239,7±68,6 <sup>##</sup>	6,7±2,0 <sup>#,##</sup>	30,9±3,3 <sup>**</sup>	44,3±3,9 <sup>#,###</sup>	2,0±0,4 <sup>###</sup>	19,3±2,7 <sup>#,###</sup>	47,1±2,4 <sup>#,###</sup>
группа D (n=24)	36,2±3,7 <sup>#,###,###</sup>	30,4±3,2 <sup>###, #, ##</sup>	316,0±56,0 <sup>****</sup> ##	6,8±1,2 <sup>****, #</sup>	29,2±4,0 <sup>##</sup>	52,6±2,7 <sup>###, ****, #</sup> ##	3,6±0,8 <sup>###, ****, #</sup>	8,4±1,8 <sup>#,###,###</sup>	61,1±2,8 <sup>###,###</sup>
Контроль- ная группа (n=74)	28,9±0,7 <sup>#</sup>	23,7±0,8 <sup>#</sup>	304,4±20,9 <sup>#</sup>	4,7±0,4 <sup>#</sup>	26,3±1,5 <sup>#</sup>	49,3±1,4 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	4,1±0,3 <sup>#</sup>	61,9±1,4 <sup>#</sup>

Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: \* - между группами А и В; \*\* - между группами А и С; \*\*\* - между группами В и С; \*\*\*\* - между группами В и D; ## - между группами А и D; ### - между группами С и D; # - между группами пациентов и практически здоровых детей; p<0,05

У детей с изменениями ВСР отмечена положительная корреляционная связь между степенью выраженности парасимпатической регуляции и возрастом дебюта ООБ: RMSSD ( $r=0,45$ ;  $p<0,05$ ), pNN50 ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ).

В катamnезе выявлено, что более чем у 1/3 детей с исходно имеющимися изменениями ВСР сформировалась БА в отличие от пациентов без нарушения вегетативной регуляции (соответственно, у 28 детей (у 34,1%) - и у 3 детей (у 6,9%);  $p<0,05$ ).

По результатам анализа исходных показателей ВСР у 26 из 29 (у 89,6%) детей с установленным в катamnезе диагнозом бронхиальная астма выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса, характеризующееся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF, снижением Амо, существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, на что указывает снижение уровня SI и соотношения LF/HF и выраженная несостоятельность автономной регуляции, характеризующаяся повышением величины IC (табл.20). Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем APД1 и RMSSD ( $r=0,50$ ;  $p<0,05$ ). Причем в динамике наблюдения у 17 из 18 пациентов (у 94,2%) сохранялись существенные изменения всех параметров ВСР (табл.20), что свидетельствует о стойком дисбалансе ВНС у этих пациентов.

Таблица 20

## Показатели ВСП в катамнезе у детей раннего возраста с верифицированным диагнозом БА

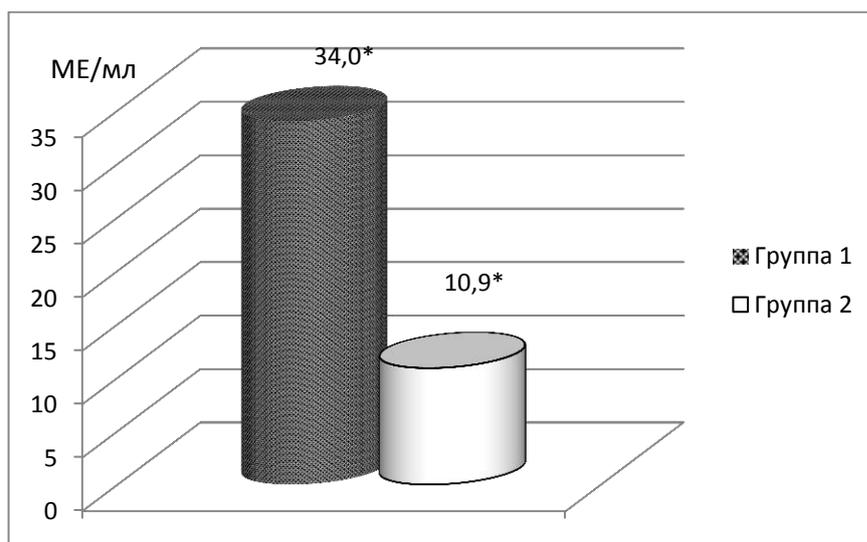
Показатель Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI	IC	HF,%	LF,%	LF/HF	pNN50,%	Амо,%
Исходно (n=29)	53,4±3,5 <sup>#</sup>	48,8±3,3 <sup>#</sup>	143,4±13,6 <sup>#</sup>	6,1±0,8 <sup>*,#</sup>	38,1±2,6 <sup>#</sup>	40,7±1,9 <sup>*,#</sup>	1,5±0,2 <sup>#</sup>	23,2±2,2 <sup>#</sup>	49,3±2,2 <sup>#</sup>
В катамнезе (n=18)	53,1±4,7 <sup>#</sup>	47,1±5,0 <sup>#</sup>	150,4±19,3 <sup>#</sup>	7,6±2,5 <sup>*,#</sup>	42,8±3,9 <sup>#</sup>	33,4±2,9 <sup>*,#</sup>	1,3±0,1 <sup>#</sup>	23,4±4,3 <sup>#</sup>	46,2±3,1 <sup>#</sup>
Контрольная группа (n=74)	28,9±0,7 <sup>#</sup>	23,7±0,8 <sup>#</sup>	304,4±20,9 <sup>#</sup>	4,7±0,4 <sup>#</sup>	26,3±1,5 <sup>#</sup>	49,3±1,4 <sup>#</sup>	2,7±0,2 <sup>#</sup>	4,1±0,3 <sup>#</sup>	61,9±1,4 <sup>#</sup>

Достоверность различия показателей по критерию Вилкоксона \* - у детей с БА (исходные данные и данные в катамнезе); по критерию Манна-Уитни у практически здоровых детей и пациентов с БА; p<0,05

Иммуноглобулин Е (IgE) и интерлейкин 17А (IL-17А) играют важную роль в развитии аллергического воспаления и в формировании бронхиальной астмы (БА) у детей.

У детей, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ), при катамнестическом исследовании был проведен сравнительный анализ иммунологических показателей с определением в крови уровня общего IgE и IL-17А. Данные показатели определены у 57 пациентов: 1 группа (n=37) - дети с отягощенным аллергологическим анамнезом - (n=37), 2 группа (n=20) - дети без отягощенного аллергологического анамнеза.

В результате иммунологического обследования детей, перенесших ООБ, выявлено, что содержание общего IgE в сыворотке крови в 1 группе было более высоким, чем во 2 группе (соответственно, 34,0 (11,1-147,7) и 10,9 (3,2-32,6) МЕ/мл;  $p < 0,05$ ) (рис.25).



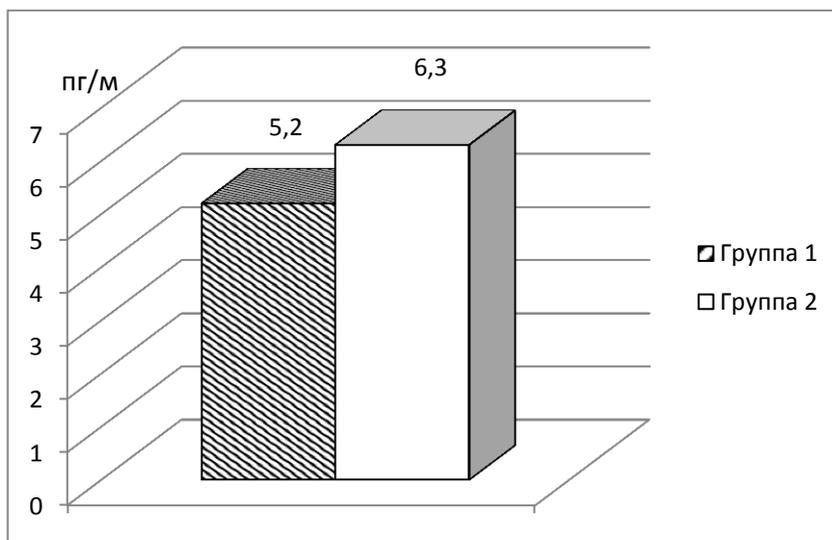
**Рис.25. Сравнительная оценка содержания общего IgE в сыворотке крови у детей, перенесших ООБ, в зависимости от отягощенности аллергологического анамнеза.**

Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни:\* -  $p < 0,05$ .

В 1 группе содержание общего IgE в сыворотке крови положительно коррелировало с началом заболеваемости ОРВИ на первом году жизни ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ), с уровнем ф3 ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Во 2 группе отмечались положительные корреляции между уровнем общего IgE и SDNN ( $r=0,38$ ;

$p < 0,05$ ). Данные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи клинических, функциональных и иммунологических показателей у детей, перенесших ООБ.

При исследовании цитокинового статуса детей, перенесших ООБ, было выявлено, что содержание IL-17A в сыворотке крови преобладало у детей 2 группы (соответственно, 5,2 (1,5-9,0) и 6,3 (2,5 -19,1) пг/мл;  $p > 0,05$ ) (рис.26).

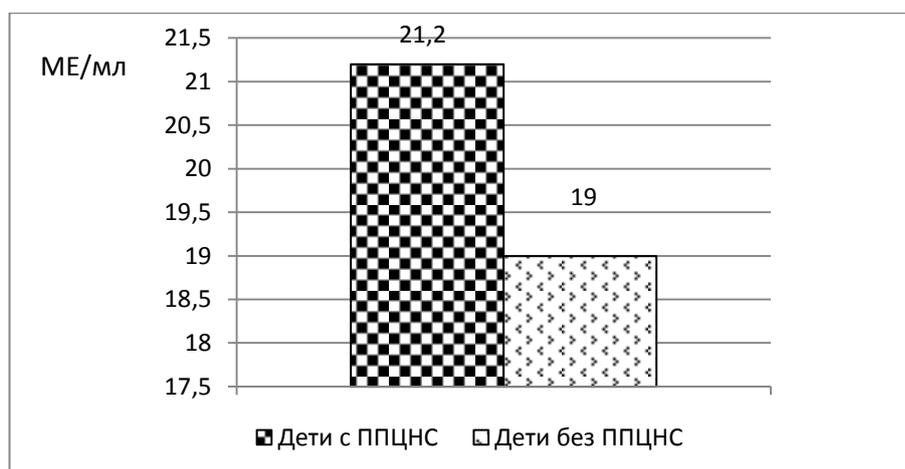


**Рис.26. Сравнительная оценка уровня IL-17A в сыворотке крови в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза.**

Достоверность различия показателей между 1 и 2 группами по критерию Манна-Уитни –  $p > 0,05$ .

В 1 группе отмечались положительные корреляции уровня IL-17A с наличием у детей атопического дерматита ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

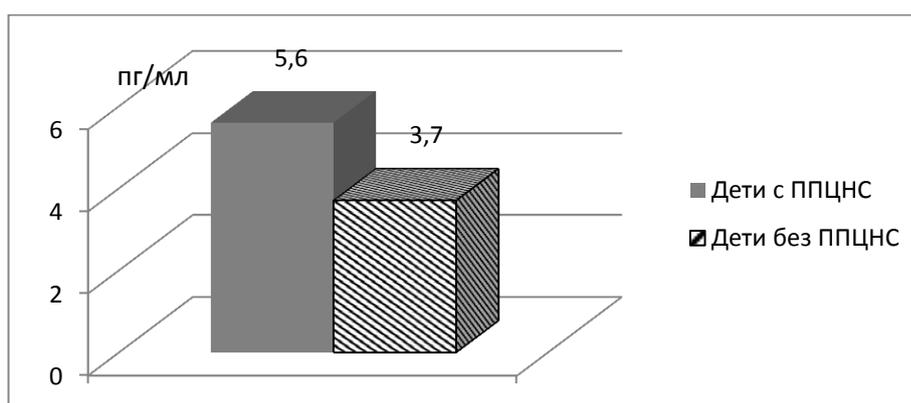
В зависимости от отягощенности перинатального анамнеза, было выявлено, что у детей с ППЦНС содержание общего IgE в сыворотке крови было выше, чем у детей без ППЦНС (соответственно, 21,2 (9,2-85,2) и 19,0 (2,6-83,8) МЕ/мл;  $p > 0,05$ ) (рис.27).



**Рис.27. Сравнительная оценка содержания общего IgE в сыворотке крови в зависимости от наличия ППЦНС.**

Достоверность различия показателей у детей в зависимости от наличия ППЦНС по критерию Манна-Уитни -  $p > 0,05$ .

Уровень IL-17A также был более высоким у детей, перенесших ППЦНС (соответственно, 5,6 (1,8-13,9) и 3,7 (1,1-7,1) пг/мл;  $p > 0,05$ ) (рис.28).



**Рис.28. Сравнительная оценка содержания IL-17A в сыворотке крови в зависимости от наличия ППЦНС.**

Достоверность различия показателей у детей в зависимости от наличия ППЦНС по критерию Манна-Уитни -  $p > 0,05$ .

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, содержание общего IgE отрицательно коррелировало с уровнем SDNN ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ), RMSSD ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и APД общ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). У детей без ППЦНС отмечены достоверные положительные корреляции между уровнем IL-17A и величиной SDNN ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляции - между уровнем IL-17A и SI ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем Амо ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ). Данные корреляции

свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных показателей вегетативного гомеостаза и иммунологических показателей.

Полученные результаты оценки иммунологических показателей, в совокупности с установленными ранее клинико-анамнестическими и функциональными особенностями, могли расцениваться как проявление предрасположенности детей, перенесших ООБ на фоне последствий ППЦНС, к аллергической патологии, в первую очередь, к БА.

Содержание IL-17A имело тенденцию к повышению у детей с ППЦНС (группы А и В) по сравнению с группами С и D (соответственно, 5,2 (1,6-10,8); 10,0 (4,1-40,0) и 4,1(1,1-5,2); 3,3(1,1-10,1) пг/мл;  $p > 0,05$ ).

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей, со сформировавшейся БА, прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых не сформировалась БА (общий IgE, соответственно, 50,1 (8,1-151,9) и 20,6 (8,0-51,9) МЕ/мл;  $p > 0,05$  и IL-17A, соответственно, 6,3 (2,8-17,1) и 5,2 (1,8-9,0) пг/мл;  $p > 0,05$ ).

При корреляционном анализе у пациентов со сформировавшейся в раннем возрасте БА, были установлены достоверные взаимосвязи функциональных акустических изменений дыхательной системы с вегетативным дисбалансом, уровнем IL-17A, уровнем общего IgE. У детей с БА отмечены достоверные положительные корреляции между величиной  $\phi_1$  и уровнем IL-17A ( $r=0,60$ ;  $p < 0,05$ ); между относительным снижением  $\phi_3$  после бронхолитического теста и уровнем общего IgE ( $r=0,50$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательные корреляции между величиной  $\phi_3$  и уровнем IL-17A ( $r=-0,44$ ;  $p < 0,05$ ), величиной  $\phi_2$  и уровнем IL-17A ( $r=-0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, и соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения ВСР, характерны:

- более высокая заболеваемость ОРИ; длительное купирование и более тяжелое течение БОС.

- Наличие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1 степени, является неблагоприятным фактором в прогнозе формирования БА, развития повторных эпизодов ООБ. Так, у детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, в 2,1 раза чаще формируется БА и в 2,2 раза чаще развиваются повторные эпизоды (1-2) бронхообструкции. Атрибутивный риск повторных эпизодов ООБ увеличивается на 31%. Одновременно сочетание ППЦНС и отягощенного аллергоанамнеза увеличивает атрибутивный риск развития БА на 19%.

- У пациентов, перенесших ППЦНС и у которых сформировалась БА, исходно отмечаются более выраженные и стойкие акустические респираторные нарушения в виде: повышения АРД общ; АРД в высокочастотном диапазоне; коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне; уровня амплитуды высокочастотных акустических колебаний; высокой частоты встречаемости положительного бронходилатационного теста. В связи с этим, уже изначально требовалась дифференциальная диагностика с БА.

- Для детей, перенесших ООБ, характерно наличие стойкого вегетативного дисбаланса в виде: значимой ваготонии, проявляющейся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF, снижением Амо; существенной реактивной напряженности, характеризующейся снижением SI и LF/HF; выраженной несостоятельности автономной регуляции, характеризующейся повышением IC. Эти изменения были наиболее выражены у детей с БА, что можно использовать для дифференциальной диагностики и оценки прогноза.

Помимо этого, у детей, перенесших ППЦНС, особенно со сформировавшейся БА, отмечается повышенный уровень IL-17A, что может выступать предиктором БА и использоваться в качестве дополнительного критерия риска формирования этого заболевания.

Полученные результаты катамнестического наблюдения свидетельствуют о необходимости раннего выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной

системы для своевременной диагностики, оценки прогноза, проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

## **5.2. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста**

Под маской ООБ могут скрываться многие заболевания, такие как БА, пороки развития бронхолегочной системы, инородные тела трахеи и бронхов; заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др. На сегодняшний день, каких-либо абсолютных критериев позволяющих дифференцировать БА в раннем возрасте выявить не удалось. Тем не менее, в прогнозе формирования БА может оказаться эффективным анализ совокупности клинико-функциональных параметров и преморбидного фона ребенка.

На основании оценки клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы для определения дополнительных, наиболее информативных функциональных параметров прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, был проведен двухэтапный ROC-анализ (описан в гл.2) с определением доверительных интервалов (ДИ).

На 1 этапе данный анализ осуществлен в группе из 74 детей, у 20 из которых в анамнезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: APД общ;  $\phi 3$ , SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для APД общ – [2,10-13,91 мкДж];  $\phi 3$  – [0,01-0,05]; SDNN – [42,2-72,6 мс]; RMSSD – [37,1-65,3 мс]; LF/HF – [0,7-1,6]. Отсутствие отличий от ДИ 2-х показателей БФГ в сочетании с попаданием в ДИ 2-х и более параметров ВСР указывали на формирование БА. Эффективность данных критериев и ДИ была подтверждена при катамнестическом наблюдении другой, независимой группы детей (n=11), не включенных в этот анализ. У 85±5,9% пациентов этой группы все установленные показатели функционального состояния органов дыхания и ВНС попали в пределы ДИ±99%.

Совпадение полученных данных позволило нам на следующем этапе для увеличения статистической мощности и уменьшения ошибки повторно провести ROC-анализ и определение ДИ в объединенной группе пациентов (n=31). Итоговая чувствительность метода составила 97,37% с ДИ 86,2-99,9. Специфичность метода составила 86,96% с ДИ 66,4-97,2. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, а именно: попадание значений параметров в соответствующие ДИ: APД общ – [3,98-13,20 мкДж];  $\phi 3$  – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2]. Попадание в ДИ 2-х показателей БФГ в сочетании с попаданием в ДИ 2-х и более параметров ВСР свидетельствовало о формировании у ребенка БА.

У большинства (63±5,6%) детей, у которых сформировалась БА, все установленные при помощи анализа показатели функционального состояния органов дыхания и ВНС не выходили за пределы ДИ±99% (табл.21).

**Таблица 21**

**Количество детей с бронхиальной астмой, не имеющих отклонений от доверительного интервала функциональных показателей респираторной и вегетативной нервной системы**

Показатели	Дети с БА (исходные данные) (n=26)	ДИ±99%	Количество детей с БА, не имеющих отклонений от ДИ, (%)
APД общ, мкДж	8,59±1,6	3,98-13,20	76%
$\phi 3$	0,03±0,006	0,01-0,05	72%
SDNN, мс	53,4±3,5	43,7-63,2	45%
RMSSD, мс	48,8±3,3	39,4-58,2	56%
LF/HF	1,5±0,2	0,7-2,2	66%

Таким образом, на основании выявленных клинических и функциональных особенностей у детей, перенесших ООБ, был разработан и научно обоснован алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста (рис.29).



\* параметры БФГ - АРД общ в ДИ 3,98-13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01-0,05, бронхолитический тест «+»

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

\*\* при наличии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза

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

**Рис.29. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших ООБ.**

При реализации данного алгоритма в первую очередь осуществляется анализ клинико-anamнестических данных для оценки факторов риска в социальном, генеалогическом и биологическом анамнезе, которые могли стать причиной, предрасполагающими или провоцирующими факторами развития повторных эпизодов ООБ, формирования БА. Проводится уточняющее анкетирование родителей. В качестве примера может быть предложен вариант анкеты, разработанный нами в ходе данного исследования и содержащий более детальные вопросы об особенностях развития ребёнка, условиях жизни семьи, наследственности (Приложение 1).

Пациентам, перенесшим ООБ на фоне отягощенного аллергологического анамнеза и/или имевшим в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, рекомендуется проведение функционального исследования дыхательной и вегетативной нервной системы (ВНС) соответственно при помощи компьютерной бронхофонографии и анализа ВСР.

При развитии 1 и более эпизодов ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени тяжести, вне зависимости от наличия отягощенности аллергологического анамнеза, при сочетании функциональных нарушений дыхательной (АРД общ в ДИ 3,98-13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01-0,05; положительный тест с бронхолитиком) и ВНС (SDNN в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7-2,2), прогнозируется наиболее высокий риск формирования БА.

При развитии повторного эпизода ООБ, вне зависимости от отягощенности аллергологического и перинатального анамнеза, наличие функциональных акустических нарушений (АРД общ в ДИ 3,98-13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01-0,05; положительный тест с бронхолитиком) и дисбаланса ВНС (SDNN в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7-2,2) свидетельствует о высоком риске формирования БА.

При развитии 1 или 2 эпизодов ООБ на фоне отсутствия отягощенного аллергологического и перинатального анамнеза, выявление изолированного

изменения параметров БФГ (в т.ч. отрицательный бронхолитический тест) и/или показателей ВСР, свидетельствует о низком риске формирования БА.

У детей, перенесших однократный эпизод нетяжелого ООБ в раннем возрасте, без отягощенного аллергологического анамнеза и без ППЦНС, при отсутствии изменений показателей БФГ и ВСР прогнозируется низкий риск формирования БА.

Пациентам с низким риском развития БА показано длительное наблюдение (в течение 12 и более мес.) в условиях поликлиники по общепринятым установкам диспансерного наблюдения.

При подозрении на неинфекционные и неаллергические причины острой бронхообструкции (врожденные пороки развития и наследственные заболевания органов дыхания, инородное тело в бронхе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы и др.) пациент направляется на соответствующее обследование и лечение в специализированное отделение или диагностический центр.

В случае диагностических затруднений показаны консультации врачей-специалистов (пульмонолога, аллерголога-иммунолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, невролога, кардиолога и др.).

Итогом данного этапа диагностики следует считать верификацию клинического диагноза, в том числе БА, назначение необходимой базисной терапии.

Совокупность перечисленных факторов у детей, перенесших ООБ, как было установлено в ходе настоящего исследования, с определённой долей вероятности позволяет отнести этих пациентов к группе высокого или низкого риска формирования БА, а предложенный алгоритм обследования будет способствовать ранней диагностике данного заболевания и соответственно своевременному началу адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Приводим клинические примеры примененного способа прогноза формирования БА с помощью определения функциональных параметров

дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших ООБ в возрасте до 3 лет.

### **Клинический пример 1**

Мальчик Т.А., 2 г. 6мес. Под наблюдением с возраста 6 месяцев.

Поступил в стационар на 2-е сутки от начала заболевания, в возрасте 6 месяцев с жалобами на повышение температуры до субфебрильных цифр, насморк, малопродуктивный кашель, одышку.

Анамнез: ребенок от 1-ой беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1 половины беременности, ОРИ в 8-9 нед., угрозы прерывания 8-9 нед. Роды 1, в 38 недель, стремительные. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Ранний неонатальный период протекал с явлениями токсической эритемы. Было диагностировано ППЦНС гипоксического генеза, церебральная ишемия 1 степени, синдром возбуждения ЦНС. Наблюдался неврологом, в возрасте 1 года отмечалась полная компенсация неврологических отклонений. Аллергологический анамнез отягощен: у отца - бронхиальная астма; у ребенка отмечается мелкопапулезная сыпь на цитрусовые, сладости. Социальный анамнез: 3 человека проживают в однокомнатной квартире на последнем этаже панельного дома, квартира сырая. Отец мальчика курит. Впервые эпизод острого обструктивного бронхита развился в возрасте 3 месяцев на фоне ОРИ, за первые 6 мес. ребенок 2 раза перенес острый обструктивный бронхит.

Таким образом, у данного пациента в генеалогическом и социальном анамнезе прослеживались факторы риска по развитию аллергических заболеваний.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, самочувствие нарушено. Кожные покровы бледные, чистые. Задняя стенка глотки и миндалины гиперемированы, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизистое. Одышка в покое смешанная, с преобладанием экспираторного компонента, ЧД=40-42 в минуту. SaO<sub>2</sub> – 92%. Отмечалось вздутие грудной клетки, участие в акте дыхания

вспомогательной мускулатуры, втяжение межреберных промежутков. Перкуторно над легкими определялся коробочный звук с обеих сторон. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, удлиненный свистящий выдох, диффузные сухие свистящие хрипы, локальная симптоматика не определялась.

Обследование:

Общий анализ крови (на 2-е сутки пребывания в стационаре): лейкоциты -  $7,7 \times 10^9$  /л; эритроциты  $4,42 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 122 г/л, палочкоядерные нейтрофилы - 2%, сегментоядерные нейтрофилы - 49%, моноциты - 8%, лимфоциты - 34%, эозинофилы - 7%, СОЭ – 7 мм/ч.

Компьютерная бронхофонография (на 8-е сутки пребывания в стационаре): АД общ - 8,57 мкДж (контрольная группа (К) -  $3,22 \pm 0,32$  мкДж); АД 1 - 5,86 мкДж (К -  $2,42 \pm 0,20$  мкДж); АД 2 - 2,45 мкДж (К -  $0,54 \pm 0,06$  мкДж); АД 3 - 0,37 мкДж (К -  $0,02 \pm 0,002$  мкДж); ф1 - 0,66 (К -  $0,80 \pm 0,01$ ); ф2 - 0,28 (К -  $0,18 \pm 0,01$ ); ф3 - 0,04 (К -  $0,009 \pm 0,001$ ); уровень амплитуды высокочастотных колебаний - 0,09 мкДж (К -  $0,03 \pm 0,004$  мкДж). После бронхолитического теста: АД общ - 3,18 мкДж; АД 1 - 2,10 мкДж; АД 2 - 1,01 мкДж; АД 3 - 0,10 мкДж; ф1 - 0,75 ; ф2 - 0,21 ; ф3 - 0,03. Выявлено снижение ф3 после теста с бронхолитиком на 25%.

Заключение: выраженные акустические респираторные нарушения, проявляющиеся высоким уровнем АД общ - 8,57 мкДж (ДИ 3,98-13,20 мкДж) и ф3 - 0,04 (ДИ 0,01-0,05), положительный бронхолитический тест.

Результаты анализа ВСР (на 8-е сутки пребывания в стационаре): SDNN - 43,8 мс (К -  $28,9 \pm 0,7$  мс); RMSSD - 44,1 мс (К -  $23,7 \pm 0,8$  мс); SI - 195,1 (К -  $304,4 \pm 20,9$ ); IC - 5,1 (К -  $4,7 \pm 0,4$ ); HF - 28,9% (К -  $26,3 \pm 1,5$ %); LF - 54,7% (К -  $49,3 \pm 1,4$ %); LF/HF - 1,9 (К -  $2,7 \pm 0,2$ ); pNN50 - 23% (К -  $4,1 \pm 0,3$ %); Амо - 53% (К -  $61,9 \pm 1,4$ %).

Заключение: выраженное преобладание парасимпатического тонуса ВНС проявляющееся высоким уровнем SDNN - 43,8 мс (ДИ 43,7-63,2 мс) и RMSSD - 44,1 мс (ДИ 39,4-58,2 мс); существенная реактивная напряженность

вегетативных регуляторных механизмов, о чем свидетельствует снижение LF/HF - 1,7 (ДИ 0,8-1,7).

В стационаре был установлен диагноз: ОРИ, ринофарингит, обструктивный бронхит (повторный эпизод), средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1-2 степени.

Получал лечение: гипоаллергенная диета, ингаляции через небулайзер с беродуалом и будесонидом; амброксол per os; виброцил эндоназально, орошение зева раствором мирамистина.

Выписан из отделения в удовлетворительном состоянии.

Так как 2 параметра функционального состояния органов дыхания и 3 параметра функционального состояния ВНС не выходили за пределы доверительного интервала, то прогнозировалось формирование бронхиальной астмы, что подтвердилось наблюдением за ребенком в течение двух лет.

При катamnестическом наблюдении в течение 24 месяцев ребенок 5 раз болел ОРИ верхних дыхательных путей и перенес 10 эпизодов острого обструктивного бронхита.

Обследован в аллергологическом отделении в возрасте 2 г. 6 мес., был установлен диагноз: Бронхиальная астма, лёгкая степень тяжести, персистирующее течение, бытовая, эпидермальная сенсibilизация.

### **Клинический пример 2**

Мальчик К.П., 2 г.10 мес. Под наблюдением с возраста 9 мес.

Поступил в стационар на 3-и сутки от начала заболевания, в возрасте 9 месяцев с жалобами на повышение температуры до субфебрильных цифр, насморк, малопродуктивный кашель, одышку, снижение аппетита.

Анамнез: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне токсикоза 1 половины беременности, угрозы прерывания в 15-16 недель. Роды 1, в 40 недель, с 2-х кратным обвитием пуповины вокруг шеи. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Было диагностировано ППЦНС гипоксического генеза, церебральная ишемия 1 степени, синдром возбуждения ЦНС. Наблюдался

неврологом, в возрасте 1 года отмечалась полная компенсация неврологических отклонений. Аллергологический анамнез отягощен, у отца ребенка - поллиноз, ребенку с 4 месяцев установлен диагноз: атопический дерматит. Социальный анамнез: 3 человека проживают в однокомнатной квартире, квартира сырая, имеется плесень, домашних животных нет. Впервые эпизод острого обструктивного бронхита был в возрасте 9 месяцев на фоне ОРИ.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, самочувствие нарушено. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Задняя стенка глотки и миндалины гиперемированы, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизисто-гнойное. Одышка при беспокойстве смешанная, с преобладанием экспираторного компонента, ЧД=36 в минуту. SaO<sub>2</sub> – 94%. При перкуссии легких определялся коробочный звук с обеих сторон. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, удлинённый свистящий выдох, диффузные сухие свистящие хрипы, локальная симптоматика не определялась.

Обследование:

Общий анализ крови (на 2-е сутки пребывания в стационаре): лейкоциты -  $10,0 \times 10^9$  /л; эритроциты -  $4,23 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 124 г/л, палочкоядерные нейтрофилы - 1%, сегментоядерные нейтрофилы - 57%, моноциты - 9%, лимфоциты - 28%, эозинофилы - 5%, СОЭ - 10мм/ч.

Компьютерная бронхофонография (на 7-е сутки пребывания в стационаре): АД общ - 11,83 мкДж (контрольная группа (К) -  $3,22 \pm 0,32$  мкДж); АД 1 - 7,71 мкДж (К -  $2,42 \pm 0,20$  мкДж); АД 2 - 3,59 мкДж (К -  $0,54 \pm 0,06$  мкДж); АД 3 - 0,50 мкДж (К -  $0,02 \pm 0,002$  мкДж); ф1 - 0,65 (К -  $0,80 \pm 0,01$ ); ф2 - 0,30 (К -  $0,18 \pm 0,01$ ); ф3 - 0,04 (К -  $0,009 \pm 0,001$ ); уровень амплитуды высокочастотных колебаний - 0,05 мкДж (К -  $0,03 \pm 0,004$  мкДж). После теста с бронхолитиком: АД общ - 6,26 мкДж; АД 1 - 5,00 мкДж; АД 2 - 1,11 мкДж; АД 3 - 0,12 мкДж; ф1 - 0,80; ф2 - 0,17; ф3 - 0,02. Выявлено повышение ф3 на 50% после теста с бронхолитиком.

Заключение: выраженные акустические респираторные нарушения, проявляющиеся высоким уровнем АД общ - 11,83 мкДж (ДИ 3,98-13,20 мкДж) и ф3 - 0,04 (ДИ 0,01-0,05), положительный тест с бронхолитиком.

Результаты анализа ВСР (на 7-е сутки пребывания в стационаре): SDNN - 60,6 мс (К -28,9±0,7 мс); RMSSD - 57,7 мс (К - 23,7±0,8 мс); SI - 106,3 (К - 304,4±20,9); IC - 3,3 (К - 4,7±0,4); HF - 42,6% (К - 26,3±1,5%); LF - 34,4% (К - 49,3±1,4%); LF/HF - 0,8 (К - 2,7±0,2); pNN50 - 27,1% (К - 4,1±0,3%); Амо - 49,3% (К - 61,9±1,4%).

Заключение: выраженное преобладание парасимпатического тонуса ВНС, проявляющееся высоким уровнем SDNN - 60,6 мс (ДИ 43,7-63,2 мс) и RMSSD - 57,7 мс (ДИ 39,4-58,2 мс); существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, о чем свидетельствует снижение LF/HF - 0,8 (ДИ 0,8-1,7).

В стационаре был установлен диагноз: ОРИ, ринофарингит, обструктивный бронхит, средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 1 степени.

Получал следующее лечение: гипоаллергенная диета, ингаляции через небулайзер с беродуалом; амброгексал – per os; изофра эндоназально; орошение зева раствором мирамистина.

Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Так как 2 параметра функционального состояния органов дыхания и 3 показателя функционального состояния вегетативной нервной системы не выходили за пределы доверительного интервала, то прогнозировалось формирование бронхиальной астмы, что подтвердилось наблюдением за ребенком в течение двух лет.

При катамнестическом наблюдении в течение 24 месяцев ребенок 8 раз болел ОРИ верхних дыхательных путей и 7 раз перенес острый обструктивный бронхит.

Обследован в возрасте 2 лет 10 мес. в аллергологическом отделении, был установлен диагноз: Бронхиальная астма, лёгкая степень тяжести, интермиттирующее течение, бытовая, эпидермальная сенсibilизация.

### **Клинический пример 3**

Мальчик С.М., 2 г. 3 мес. Под наблюдением с возраста 1 года.

Поступил в стационар на 4-е сутки от начала заболевания, в возрасте 12 месяцев с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, насморк со слизистым отделяемым, малопродуктивный кашель, одышку.

Анамнез: ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени, ОРИ в 30 нед. Роды 2, в 39 недель. Масса при рождении – 3250 г., длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Аллергологический анамнез не отягощен. Осмотрен неврологом: неврологический статус в норме. Социальный анамнез: 4 человека проживают в двухкомнатной квартире, родственники не курят, домашних животных нет. Впервые эпизод острого обструктивного бронхита был в возрасте 1 года на фоне ОРИ (лечение получал в стационаре). В 6 месяцев диагностирован рахит 1 степени, подострое течение, разгар.

При поступлении в стационар состояние средней степени тяжести, самочувствие нарушено. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Задняя стенка глотки и миндалины гиперемированы, налетов нет. Дыхание через нос затруднено, отделяемое слизистое. Одышка при беспокойстве смешанная, с преобладанием экспираторного компонента, ЧД=30 в минуту. SaO<sub>2</sub> – 96%. Перкуторно над легкими определялся коробочный звук. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, удлиненный свистящий выдох, диффузные сухие свистящие хрипы, локальная симптоматика не определялась.

Обследование:

Общий анализ крови (на 2-е сутки пребывания в стационаре): лейкоциты -  $9,1 \times 10^9$  /л; эритроциты  $4,65 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 133 г/л, сегментоядерные

нейтрофилы – 17%, моноциты - 9%, лимфоциты - 70%, эозинофилы - 3%, базофилы – 1%, СОЭ - 2мм/ч.

Компьютерная бронхофонография (на 8-е сутки пребывания в стационаре): АД общ - 2,39 мкДж (контрольная группа (К) -  $3,22 \pm 0,32$  мкДж); АД 1 - 2,02 мкДж (К -  $2,42 \pm 0,20$  мкДж); АД 2- 0,33 мкДж (К -  $0,54 \pm 0,06$  мкДж); АД 3 - 0,02 мкДж (К -  $0,02 \pm 0,002$  мкДж);  $\phi 1$  - 0,84 (К  $0,80 \pm 0,01$ );  $\phi 2$  - 0,13 (К -  $0,18 \pm 0,01$ );  $\phi 3$  - 0,008 (К -  $0,009 \pm 0,001$ ); уровень амплитуды высокочастотных колебаний - 0,009 мкДж (К -  $0,03 \pm 0,004$  мкДж). После теста с бронхолитиком: АД общ.- 2,55 мкДж; АД 1 - 2,14 мкДж; АД 2 - 0,31 мкДж; АД 3 - 0,04 мкДж;  $\phi 1$  - 0,83;  $\phi 2$  - 0,12 ;  $\phi 3$ - 0,008. Снижения  $\phi 3$  после теста с бронхолитиком не выявлено.

Заключение: акустических респираторных нарушений не выявлено: нормальный уровень АД общ - 2,39 мкДж (не входит в ДИ 3,98-13,20 мкДж) и  $\phi 3$ - 0,008 (не входит в ДИ 0,01-0,05), отрицательный тест с бронхолитиком.

Результаты анализа ВСР (на 8-е сутки пребывания в стационаре): SDNN - 28,1 мс (К -  $28,9 \pm 0,7$  мс); RMSSD - 24,5 мс (К -  $23,7 \pm 0,8$  мс); SI - 284,3 (К -  $304,4 \pm 20,9$ ); IC - 4,3 (К -  $4,7 \pm 0,4$ ) HF - 28,3% (К -  $26,3 \pm 1,5$ %); LF - 48,2% (К -  $49,3 \pm 1,4$ %); LF/HF - 1,8 (К -  $2,7 \pm 0,2$ ); pNN50 - 4,1% (К -  $4,1 \pm 0,3$ %), Амо - 62,7% (К  $61,9 \pm 1,4$ %).

Заключение: нормотония: SDNN - 28,1 мс (не входит в ДИ 43,7-63,2 мс) и RMSSD - 24,5 мс (не входит в ДИ 39,4-58,2 мс); реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов отсутствует LF/HF- 1,8 (не входит в ДИ 0,8-1,7).

В стационаре был установлен диагноз: ОРИ, ринофарингит, обструктивный бронхит, средней степени тяжести.

Получал следующее лечение: диета по возрасту, ингаляции через небулайзер с беродуалом; амброгексал – per os; орошение зева раствором мирамистина.

Выписан из стационара в удовлетворительном состоянии.

Так как параметры функционального состояния органов дыхания и состояния ВНС не входили в пределы доверительного интервала, то прогнозировался благоприятный исход перенесенного ООБ, что подтвердилось наблюдением за ребенком в течение 15 месяцев: за время наблюдения мальчик 3 раза перенес ОРИ верхних дыхательных путей.

Таким образом, приведенные выше клинические примеры демонстрируют возможность достоверного прогнозирования формирования БА на основе дополнительных параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших ООБ в раннем возрасте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременная диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей является одной из наиболее актуальных проблем педиатрии и пульмонологии и, несмотря на многочисленные исследования в данной области, не может считаться в полной мере решённой.

У детей первых лет жизни диагностика БА вызывает затруднения [25, 70, 101], поскольку на сегодняшний день, каких-либо абсолютных критериев, позволяющих дифференцировать заболевание в раннем возрасте, выявить не удалось, к тому же, ряд современных диагностических методов у них, в силу возраста, недоступен. Поэтому чрезвычайно актуален вопрос разработки новых диагностических программ, позволяющих наиболее быстро прогнозировать формирование БА [26, 108, 109, 161, 192].

С целью определения прогностического значения оценки функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы нами было обследовано 125 детей в возрасте 2-36 месяцев, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) (группа наблюдения).

На *первом этапе* исследования пациенты, перенесшие ООБ, были распределены на 2 группы: 1 группа (n=73) – имеющие отягощенный аллергологический анамнез в виде наличия наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и 2 группа (n=52) - без отягощенного аллергоанамнеза.

В контрольную группу включено 74 практически здоровых детей, отнесенных ко 2 группе здоровья, без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС, не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

В катамнезе в течение 12-36 месяцев обследовано 123 пациента. Длительность катамнестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным достоверно диагностировать бронхиальную астму (БА), либо с большой вероятностью убедиться в ее отсутствии.

На втором этапе исследования для оценки роли перинатального поражения ЦНС в прогнозе формирования БА, пациенты в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного перинатального поражения центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксического генеза - церебральной ишемии 1 степени тяжести были распределены на 4 группы: группа А (n=54) - с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n=27) - без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n=18) - с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n=24) - без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС. Дети в обследуемых группах (А, В, С, D) были сопоставимы по возрасту и полу ( $p>0,05$ ).

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование (сбор анамнеза, осмотр пациентов, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, динамическое наблюдение неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.). Диагностика ООБ осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [73]. Диагностика ППЦНС проводилась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации перинатальных поражений нервной системы у новорожденных [74]. Диагностика последствий ППЦНС осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в Классификации последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни [75]. Диагностика БА проводилась в соответствии с основными положениями и критериями, изложенными в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» [115].

Наряду с общеклиническими методами исследования проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии (БФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», МЭИ, Россия). Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС)

осуществлялась оценка вариабельности сердечного ритма (BCP) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).

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

При проведении анализа клинических особенностей у большинства детей, перенесших ООБ, были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. В ходе обследования выявлено, что у детей 1 группы чаще, чем во 2 группе отмечалось неблагоприятное течение антенатального и/или интранатального периодов развития (гестозы 1-й и 2-й половины беременности, угроза преждевременных родов, ОРИ во время беременности, обострение хронических заболеваний, анемии у матери и др.) ( $p < 0,05$ ). Патологическое течение родов (роды путем кесарева сечения, обвитие пуповиной в родах, стремительные роды, вакуум экстракция и т.д. чаще встречалось у матерей детей 1 группы, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ).

По данным литературы, эти негативные факторы предрасполагают к развитию хронической гипоксии плода, а, следовательно, могут приводить к нарушению формирования и дифференцировки органов и систем, в том числе, органов дыхания, иммунной системы, а также ЦНС, нарушение регулирующей деятельности которой является важным патогенетическим звеном в развитии БА [84, 115]. Кроме того, известно, что сам факт патологического течения беременности, особенно при развитии гестозов, повышает риск внутриутробной сенсибилизации плода [10, 224].

Почти каждый четвертый ребенок, перенесший ООБ, проживал в неблагополучных жилищно-бытовых условиях. В большинстве семей выявлена высокая «антигенная нагруженность» места проживания. Родители 35% детей 1 группы и 12% детей 2 группы указывали на наличие профессиональной вредности (работа на заводе (1 и 2 сетка вредности),

работа с токсическими веществами, вибрация). В обеих группах пациентов с ООБ отмечена высокая частота встречаемости пассивного курения, особенно в 1 группе ( $p < 0,05$ ). Негативная роль табачного дыма в формировании гиперреактивности бронхиального дерева была неоднократно подтверждена в ходе экспериментальных и клинических исследований [193, 216]. Повторные острые обструктивные бронхиты наиболее часто развивались у пациентов 1 группы по сравнению со 2 группой ( $p < 0,05$ ).

Известно, что триггером развития ООБ, а впоследствии и БА, является респираторная инфекция, особенно в первые годы жизни ребенка [56, 103, 131]. Важные сведения были получены при анализе показателей острой заболеваемости, характеризующих уровень резистентности детей группы наблюдения. Отмечено, что большинство детей 1 и 2 групп, перенесших ООБ, начали болеть ОРИ уже на первом году жизни ( $p > 0,05$ ). Первый эпизод ООБ у большинства детей группы развился на первом году жизни ( $p > 0,05$ ). Более частая заболеваемость ОРИ наблюдалась у детей 1 группы ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что почти у половины детей 1 группы ООБ сопровождался дыхательной недостаточностью 1-2 степени ( $p < 0,05$ ).

В результате обследования отмечено, что в 1 группе детей чаще встречались в анамнезе последствия перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) гипоксического генеза 1 степени ( $p > 0,05$ ). И при этом выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, отмечались более частая заболеваемость ОРИ, чем у детей без ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Также у этих пациентов выявлено более длительное купирование БОС ( $p < 0,05$ ). ООБ при наличии ППЦНС более часто сопровождался дыхательной недостаточностью 1-2 степени ( $p < 0,05$ ). Повторные острые обструктивные бронхиты чаще отмечались у детей, перенесших ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на основании выявленных особенностей клинической картины отмечено, что у детей с отягощенным аллергоанамнезом, особенно перенесших ППЦНС, чаще имеет место высокая заболеваемость ОРИ, более тяжелое течение ООБ.

Верификация БА, первыми проявлениями которой у детей раннего возраста могут быть повторные ООБ, требовала включения в диагностический алгоритм объективных методов оценки функции внешнего дыхания (ФВД), одним из которых является метод компьютерной бронхофонографии (БФГ) [35, 52, 104, 137]. Выбор метода оценки функции внешнего дыхания определялся необходимостью получения объективных и воспроизводимых результатов у детей раннего возраста - пациентов с ограниченными способностями к корректному выполнению респираторных манёвров, у которых классические методы диагностики (в первую очередь, спирометрия) неосуществимы [91, 112, 115]. Следует отметить безопасность БФГ, связанную с её неинвазивным характером, а также относительную простоту выполнения и доступность метода [35, 53, 90, 91].

Для определения нормативных показателей БФГ исследование было проведено у практически здоровых детей (контрольная группа). Бронхофонограммы в данной группе характеризовались максимальными волновыми колебаниями и максимальными значениями акустической работы дыхания в диапазоне 0,2-1,2 кГц, что соответствует параметрам физиологического дыхания и согласуется с результатами других авторов [35, 52, 102]. Выявленные закономерности свидетельствовали об отсутствии нарушений биомеханики дыхания у детей контрольной группы, а, следовательно, и об отсутствии каких-либо изменений дыхательных путей, которые могли бы нарушить ламинарный ток воздуха (отёк слизистой оболочки, бронхоспазм, гиперсекреция слизи, ригидность стенки дыхательных путей и т.д.) [35]. Достоверных различий бронхофонографических показателей у детей раннего возраста в зависимости от возраста и от гендерной принадлежности не было установлено, поэтому результаты, полученные у детей контрольной группы, в последующем были использованы в качестве единых нормативных значений при оценке ФВД у пациентов, включённых в исследование.

В результате анализа акустических характеристик дыхания у детей, перенесших ООБ, отмечено повышение уровня общей акустической работы дыхания (АРД общ), АРД в среднечастотном (АРД 2) и высокочастотном (АРД 3) диапазонах, а также коэффициентов АРД в средне- и высокочастотном диапазонах ( $\varphi_2$  и  $\varphi_3$ ) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Причем в 1 группе наблюдались наиболее высокие показатели АРД общ, АРД 1, АРД 3 в отличие от 2 группы ( $p < 0,05$ ). В ходе анализа амплитудных акустических характеристик дыхательных шумов в высокочастотном диапазоне выявлено, что у пациентов 1 и 2 групп величина максимальной амплитуды АРД была достоверно выше по сравнению с практически здоровыми детьми ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что у половины пациентов 1 группы и у трети детей 2 группы тест с бронхолитиком был положительным ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты были расценены как свидетельство клинически не проявляющихся, обратимых нарушений функции внешнего дыхания (скрытой бронхиальной обструкции), что требовало дифференциальной диагностики с БА.

Так, по данным А.А. Павликова у пациентов с БА акустическая работа дыхания (АРД) была достоверно выше, чем у практически здоровых детей, причем отличия касались преимущественно показателей, характеризующих АРД в высокочастотном диапазоне [121]. Аналогичные результаты были отмечены при обследовании детей с БА, у которых наблюдалось увеличение АРД, увеличение ее амплитуды, а также регистрировались колебания в высокочастотном диапазоне в отличие от практически здоровых [14, 150, 151].

Проведен сравнительный анализ акустических характеристик дыхания у детей, перенесших ООБ, в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС. Было выявлено, что у пациентов, перенесших ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, отмечался более высокий уровень АРД общ, АРД 1, АРД 3 и  $\varphi_3$ , а также достоверное повышение величины максимальной амплитуды АРД в высокочастотном диапазоне по сравнению с детьми без

ППЦНС ( $p < 0,05$ ). Полученные результаты были расценены нами как свидетельство существенных изменений аэродинамики нижних дыхательных путей, сохраняющихся и в периоде реконвалесценции ООБ.

Таким образом, у детей раннего возраста, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции наблюдаются существенные акустические нарушения (высокий уровень АРД общ, АРД 2, АРД 3, увеличенная амплитуда АРД в высокочастотном диапазоне, высокая частота встречаемости положительного акустического теста с бронхолитиком), свидетельствующие о функциональных респираторных нарушениях вследствие изменения аэродинамики нижних дыхательных путей. При этом данные изменения у пациентов с отягощённым аллергоанамнезом, особенно перенесших ППЦНС, были достоверно более выражены, чем у детей без отягощенного аллергоанамнеза, что должно настораживать в отношении раннего дебюта БА.

Среди механизмов формирования повышенной реактивности дыхательных путей важную роль играет нарушение функции вегетативной нервной системы (ВНС). Общеизвестна роль дисбаланса между возбуждающими и тормозящими отделами ВНС в патогенезе БА [64, 133, 251]. Состояние вегетативного гомеостаза нами оценивалось с помощью анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Для определения нормативных показателей ВСР исследование было проведено в контрольной группе у практически здоровых детей.

Дети были распределены на 3 возрастные группы: 1 ( $n=26$ ) в возрасте от 1 до 12 месяцев; 2 ( $n=18$ ) в возрасте от 12 до 24 месяцев и 3 ( $n=30$ ) в возрасте от 24 до 36 месяцев. В результате анализа выявлено, что во 2 возрастной группе отмечалось усиление парасимпатической регуляции, что сопровождалось достоверным увеличением SDNN, RMSSD, pNN50, Амо ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о реактивной напряженности регуляторных механизмов ВНС в данном возрасте. Индекс напряжения регуляторных систем (SI) был наиболее низким во 2 возрастной группе ( $p < 0,05$ ), что

характеризует снижение степени централизации в управлении сердечным ритмом в данной возрастной группе. Таким образом, у детей в возрасте от 1 до 2 лет наблюдается напряженность механизмов вегетативной регуляции в виде усиления ее парасимпатической направленности. С возрастом отмечалось увеличение мощности спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (HF) ( $p < 0,05$ ) и уменьшение мощности спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний (LF) и соотношения значений низкочастотного и высокочастотного компонента ВСР (LF/HF) ( $p < 0,05$ ), что может быть расценено как становление механизмов вегетативной регуляции. Достоверных различий показателей ВСР по половому отличию не наблюдалось. Полученные нами показатели ВСР у практически здоровых детей раннего возраста могут быть использованы в качестве нормативных величин.

При проведении исследования ВСР у пациентов, перенесших ООБ, выявлено, что у них существенно доминировало парасимпатическое звено ВНС в отличие от практически здоровых детей. Отмечено, что у этих пациентов показатели, характеризующие парасимпатическую регуляцию (SDNN, RMSSD, pNN50), были значительно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). При этом в 1 группе данные параметры имели более высокие значения, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ). Выявлено, что у детей, перенесших ООБ, наибольшее значение имел уровень HF по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), причем в 1 группе этот показатель был значительно выше ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о преобладании парасимпатического тонуса ВНС. Отмечено, что у детей с ООБ индекс напряжения имел существенно меньшее значение, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ), при этом в 1 группе наблюдалось более низкое значение данного параметра ( $p < 0,05$ ). Выявлено увеличение индекса централизации (IC) у детей с ООБ по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), причем уровень IC был наиболее высоким в 1

группе ( $p < 0,05$ ), что указывает на более выраженную напряженность вегетативных регуляторных механизмов.

Следует отметить, что по данным ВСП у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом реже встречалась нормотоническая и симпатикотоническая регуляция. Так, в 1 группе нормотония имела только у 9,5% пациентов, в то время как во 2 группе данное состояние встречалось значительно чаще - у 23,0% детей ( $p < 0,05$ ), симпатикотония в 1 группе была лишь у 4 (5,4%) детей; а во 2 группе - у 9 (17,3%) ( $p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа между клиническими данными и функциональными параметрами дыхательной и вегетативной нервной системы в 1 группе выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между частотой повторных обструкций и уровнем SI ( $r = 0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между значением  $\phi_2$  после теста с бронхолитиком и показателем SDNN ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной амплитудных акустических характеристик дыхательных шумов в высокочастотном диапазоне и показателем IC ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем общей APД и LF ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем IC и максимальной амплитуды APД в высокочастотном диапазоне ( $r = 0,28$ ;  $p < 0,05$ ); и отрицательные корреляции: между частотой повторных обструкций и величиной SDNN ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной RMSSD и уровнем коэффициента  $\phi_3$  после теста с бронхолитиком ( $r = -0,27$ ;  $p < 0,05$ ).

Во 2 группе отмечены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем APД общ и RMSSD ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ), HF ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем LF и коэффициента  $\phi_2$  ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной  $A_{mo}$  и APД 3 ( $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ), и отрицательные корреляционные взаимосвязи: между наличием ППЦНС и уровнем RMSSD ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ); между наличием отягощенного течения родов и соотношением LF/HF ( $r = -0,28$ ;  $p < 0,05$ ); между уровнем APД общ и  $A_{mo}$  ( $r = -0,45$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной LF и коэффициента  $\phi_1$  после теста с бронхолитиком ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ); между величиной pNN50 и APД 3 ( $r = -0,45$ ;

$p < 0,05$ ). Выявленные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных акустических характеристик, состояния вегетативного гомеостаза и клинических проявлений у детей, перенесших ООБ.

В результате проведения сравнительного анализа функциональных показателей ВСР у детей, перенесших ООБ в зависимости от наличия в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза 1 степени, выявлено, что у пациентов, перенесших ППЦНС, отмечалось более выраженное преобладание парасимпатического тонуса ВНС, чем у детей без ППЦНС. Это характеризовалось повышением уровня SDNN; RMSSD; Амо ( $p < 0,05$ ). Отмечено, что у пациентов с ППЦНС наибольшее значение имела мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний (HF) ( $p < 0,05$ ) и наименьшее значение - мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний (LF) ( $p < 0,05$ ). У детей с ППЦНС выявлено более низкое значение соотношения LF/HF ( $p > 0,05$ ) и снижение уровня SI ( $p < 0,05$ ) в отличие от пациентов без ППЦНС, что свидетельствует о более выраженной напряженности вегетативных регуляторных механизмов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что для детей раннего возраста, перенесших ООБ, особенно у пациентов, имеющих отягощенный аллергоанамнез, характерно: преобладание парасимпатического тонуса ВНС, реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, повышение степени централизации в управлении сердечным ритмом, несостоятельность автономной регуляции.

Эти изменения были наиболее выражены у детей, перенесших ППЦНС, что характеризовалось значительным преобладанием парасимпатического тонуса ВНС и более существенной напряженностью вегетативных регуляторных механизмов.

При проведении оценки клинико-анамнестических данных выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), чаще отмечалось неблагоприятное течение антенатального периода развития (гестозы 1-й и 2-й

половины беременности, угроза преждевременных родов, ОРИ во время беременности, обострение хронических заболеваний, анемии у матери и др.) ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$ ). Патологическое течение родов также чаще встречалось у матерей пациентов групп А и В ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ). Наиболее тяжелое течение интранатального периода отмечено у матерей групп А и В: роды путем кесарева сечения ( $p < 0,05$ ), обвитие пуповиной в родах ( $p > 0,05$ ), стремительные роды ( $p < 0,05$ ), вакуум экстракция отмечена только в группе А у 1,9% детей. Недоношенными (на 35-37 неделе) родились 11,4% пациентов группы А и 22,2% детей группы В ( $p < 0,05$ ). Почти у 1/3 у детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), встречалась низкая оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте (5-7 баллов) ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у детей с наличием в анамнезе ППЦНС отмечалось наиболее тяжелое течение анте- и интранатального периодов.

В ходе анализа социального анамнеза выявлено, что дети группы А чаще проживали в неблагоприятных жилищно-бытовых условиях (сырость, плесень в квартире или доме) ( $p_{A-D} < 0,05$ ). Скученность в месте проживания чаще наблюдалась также у детей группы А ( $p_{A-D} < 0,05$ ). Во многих семьях всех групп была выявлена высокая «антигенная нагрузка» места проживания: наличие домашних животных ( $p > 0,05$ ); ковры, открытые стеллажи с книгами ( $p > 0,05$ ), наличие среди постельных принадлежностей изделий из пуха, пера или шерсти ( $p_{A-B, A-D} < 0,05$ ). Более чем у 1/3 пациентов группы А родители указывали на наличие профессиональной вредности (1 и 2 сетка вредности; работа с токсическими веществами; вибрация) ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ).

Во всех группах отмечена высокая частота встречаемости пассивного курения, особенно в группах А и В ( $p_{A-D, B-D} < 0,05$ ), что негативно влияло на функциональное состояние бронхолегочной системы.

При сравнительной оценке показателей острой респираторной заболеваемости отмечено, что дети группы А чаще начинали болеть ОРИ на первом году жизни по сравнению с остальными группами (соответственно,

94,3; 88,9; 88,8; 87,1%;  $p_{A-D} < 0,05$ ). Средний возраст развития первого эпизода ООБ в группе D был наибольшим по сравнению с детьми групп A, B и C ( $p_{A-D, B-D, C-D} < 0,05$ ). Наиболее высокая частота заболеваемости ОРИ верхних и нижних дыхательных путей наблюдалась у пациентов группы A ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, C-D} < 0,05$ ).

Отмечено, что почти у половины детей группы A ООБ имел более тяжелое течение и сопровождался дыхательной недостаточностью 1-2 степени в отличие от групп B, C и D ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C, C-D, B-C} < 0,05$ ). Обструкция быстрее купировалась у пациентов группы D ( $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$ ), что обусловлено более легким течением у них ООБ.

Выявлено, что развитие ООБ на фоне перенесенного ППЦНС прогностически неблагоприятно, т.к. почти у половины детей групп A и B наблюдались повторные эпизоды бронхообструкции (соответственно, у 24 из 54 (44,4%) и у 14 из 27 (51,8%) пациентов) по сравнению с группами C и D (соответственно, у 4 из 18 (22,2%) и у 5 из 24 (20,8%) пациентов;  $p_{A-D; B-D, A-C, B-C} < 0,05$ ).

БА была диагностирована только у детей групп A, B и C (соответственно, у 20 из 54 детей (у 37,0%), у 5 из 27 (у 18,5%) и у 6 из 18 (у 33,3%). В группе A у 15 из 20 пациентов (75%) сформировалась БА легкой степени интермиттирующее течение и у 5 из 20 (25%) – БА легкой степени персистирующее течение. В группе B у всех пациентов была диагностирована БА легкой степени интермиттирующее течение. В группе C у 4 детей из 6 (66%) установлена БА легкой степени интермиттирующее течение и у 2 из 6 (33%) – БА легкой степени персистирующее течение. При этом было выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, имели место более частые обострения БА ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами исследований других авторов [63, 88, 89].

При определении исходных функциональных акустических параметров при помощи БФГ у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе A, сразу после купирования бронхиальной обструкции определялись более

выраженные акустические респираторные нарушения, проявляющиеся высоким уровнем общей акустической работы дыхания (АРД общ) ( $p_{A-B, A-C, B-C, A-D} < 0,05$ ); АРД в высокочастотном диапазоне (АРД 3) ( $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$ ); коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне ( $\phi_3$ ) ( $p_{A-D} < 0,05$ ). Помимо этого, выраженные изменения у детей с ППЦНС характеризовались повышением уровня амплитуды высокочастотных колебаний ( $p_{A-C, A-D} < 0,05$ ) и более высокой частотой встречаемости положительного бронхолитического теста, соответственно, у 24 из 54 пациентов (45,0%) группы А, у 5 из 27 детей (18,5%) группы В, у 4 из 24 детей (16,6%) группы С и лишь у 2 из 24 пациентов (8,3%) группы D ( $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$ ).

В катамнезе при сравнительном анализе параметров БФГ у пациентов, перенесших ООБ, в динамике отмечалась тенденция к нормализации показателей ФВД, что проявлялось уменьшением уровня общей акустической работы дыхания (АРД общ) и коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне ( $\phi_3$ ) ( $p < 0,05$ ).

По данным БФГ у детей раннего возраста с установленным в катамнезе диагнозом БА исходно определялись выраженные акустические нарушения, проявляющиеся высоким уровнем АРД общ ( $p < 0,05$ ), АРД 3 ( $p < 0,05$ ),  $\phi_3$  ( $p < 0,05$ ), амплитуды высокочастотных колебаний ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что после проведения теста с бронхолитиком у пациентов с БА наблюдалось стойкое существенное снижение показателя  $\phi_3$ , как исходно у 22 из 26 (у 84,6%) детей, так и в катамнезе у 8 из 10 детей (у 80%) (соответственно, на  $30,8 \pm 4,9$  и  $39,4 \pm 6,8\%$ ;  $p > 0,05$ ), что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и служит дополнительным критерием диагностики БА.

При катамнестическом исследовании у детей с БА было выявлено ухудшение акустических показателей в виде нарастания АРД общ ( $p < 0,05$ ).

При проведении оценки ВСР у пациентов, перенесших ООБ, было выявлено, что в катамнезе все определяемые показатели (исходные и катамнестические) достоверно не изменялись ( $p > 0,05$ ). В то же время у детей

1 и 2 групп сохранялась выраженная ваготония, характеризующаяся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF; снижением Амо; прослеживалась существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением SI и LF/HF по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Данные изменения свидетельствуют о стойких нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших бронхиальную обструкцию

По результатам исследования ВСР в катамнезе у детей, перенесших ООБ, в группах А, В и С определялась более выраженная ваготония, характеризующаяся повышением SDNN ( $p_{A-B, A-D} < 0,05$ ), RMSSD ( $p_{A-B, B-C, C-D, A-D} < 0,05$ ), pNN50 ( $p_{A-D, C-D} < 0,05$ ); снижением Амо ( $p_{A-D, C-D} < 0,05$ ) по сравнению с группой D. При этом у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, наблюдалось более значимое повышение показателя HF ( $p_{A-C, A-D} < 0,05$ ). У пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно в группе А, прослеживалась существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением SI ( $p_{A-B, B-D} < 0,05$ ) и LF/HF ( $p_{A-D, B-D, C-D} < 0,05$ ). Аналогичные изменения были отмечены и в других исследованиях, так у детей с повторными ООБ в периоде обострения определялись все варианты исходного вегетативного тонуса, но чаще встречалось преобладание ваготонии (63,3%). Была выявлена высокая корреляционная зависимость ( $r=0,8$ ) между исходным преобладанием парасимпатического тонуса ВНС и частотой, длительностью повторных эпизодов ООБ [7].

Полученные нами данные по оценке ВСР у детей, перенесших ООБ, согласуются с проведенными ранее исследованиями. В работе Е.М. Гурьяновой отмечено, что больным БА свойственен парасимпатический исходный вегетативный тонус с большим холинергическим эффектом влияния на ВСР. При нагрузке регуляция у больных БА характеризуется повышенной активацией симпатического отдела ВНС независимо от исходного тонуса [43]. По мнению М.Г. Ключевой развитие БА у детей

характеризуется фазовыми изменениями параметров вегетативного статуса, так, обострение заболевания сопровождается преобладанием тонуса симпатического отдела ВНС, а в ремиссию БА установлено преобладание парасимпатического отдела ВНС, выраженность ваготонии коррелирует с тяжестью заболевания [77].

В ходе исследования была проведена сравнительная оценка клинических особенностей детей, перенесших ООБ, в зависимости от нарушения вегетативной регуляции. Изменения ВСР оценивались в сумме 3-х и более критериев, отличающихся от контрольной группы более чем на 1 сигмальное отклонение. В качестве изменений ВСР рассматривались показатели: SDNN, RMSSD, SI, IC, pNN50, LF/HF. Выявлено, что дети, исходно имеющие изменения ВСР, чаще болели ОРИ ( $p < 0,05$ ). У детей с изменениями показателей ВСР чаще отмечалась дыхательная недостаточность 1-2 степени ( $p < 0,05$ ). В катамнезе выявлено, что более чем у 1/3 детей, с исходно имеющимися изменениями ВСР, сформировалась БА в отличие от детей без изменений вегетативной регуляции ( $p < 0,05$ ). У детей с изменениями ВСР отмечена положительная корреляционная связь между возрастом дебюта ООБ и степенью выраженности парасимпатической регуляции: RMSSD ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ).

По результатам анализа исходных показателей ВСР у 26 из 29 (у 89,6%) детей с установленным в катамнезе диагнозом БА выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса, характеризующееся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF, снижением Ам<sub>0</sub>, существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, на что указывает снижение уровня SI и соотношения LF/HF и выраженная несостоятельность автономной регуляции, характеризующаяся повышением величины IC. Выявлена достоверная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем АД<sub>1</sub> и RMSSD ( $r = 0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Причем в динамике наблюдения у 17 из 18 пациентов (у 94,2%) сохранялись существенные изменения всех параметров ВСР, что свидетельствует о

стойких выраженных нарушениях вегетативного гомеостаза у этих пациентов.

У детей, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ), при катamnестическом исследовании был проведен сравнительный анализ иммунологических показателей с определением в крови уровня общего IgE и IL-17A. Данные показатели определены у 57 пациентов: 1 группа (n=37) - дети с отягощенным аллергологическим анамнезом - (n=37), 2 группа (n=20) - дети без отягощенного аллергологического анамнеза.

В результате иммунологического обследования детей, перенесших ООБ, выявлено, что содержание общего IgE в сыворотке крови в 1 группе было более высоким, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ). В 1 группе содержание общего IgE в сыворотке крови положительно коррелировало с началом заболеваемости ОРВИ на первом году жизни ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), с ф3 ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ). Во 2 группе отмечались положительные корреляции уровня общего IgE и SDNN ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Данные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи клинических, функциональных и иммунологических показателей у детей, перенесших ООБ.

При исследовании цитокинового статуса детей, перенесших ООБ, было выявлено, что содержание IL-17A в сыворотке крови преобладало у детей 2 группы ( $p > 0,05$ ). В 1 группе отмечались положительные корреляции уровня IL-17A с наличием у детей атопического дерматита ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ).

В зависимости от отягощенности перинатального анамнеза было выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, содержание общего IgE в сыворотке крови было выше, чем у детей без ППЦНС ( $p > 0,05$ ). Содержание IL-17A также было более высоким у детей с ППЦНС в анамнезе (соответственно, 5,6 (1,8-13,9) и 3,7 (1,1-7,1) пг/мл;  $p > 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у детей с ППЦНС в анамнезе содержание общего IgE отрицательно коррелировало с уровнем SDNN ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ), RMSSD ( $r = -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), pNN50 ( $r = -0,39$ ;  $p < 0,05$ ) и APД общ ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ). У детей без ППЦНС отмечены

достоверные положительные корреляции между уровнем IL-17A и SDNN ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательные корреляции между уровнем IL-17A и SI ( $r=-0,39$ ;  $p<0,05$ ), уровнем Амо ( $r=-0,59$ ;  $p<0,05$ ). Данные корреляции свидетельствуют о тесной взаимосвязи функциональных характеристик вегетативного гомеостаза и иммунологических показателей.

Содержание IL-17A имело тенденцию к повышению в группах А и В (соответственно, 5,2 (1,6-10,8) и 10,0 (4,1-40,0) пг/мл по сравнению с группами С и D (соответственно, 4,1(1,1-5,2) и 3,3(1,1-10,1) пг/мл;  $p>0,05$ ).

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей, со сформировавшейся БА, прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых не сформировалась БА (общий IgE, соответственно, 50,1 (8,1-151,9) и 20,6 (8,0-51,9) МЕ/мл;  $p>0,05$  и IL-17A, соответственно, 6,3 (2,8-17,1) и 5,2 (1,8-9,0) пг/мл;  $p>0,05$ ).

При корреляционном анализе у пациентов со сформировавшейся в раннем возрасте БА, были установлены достоверные взаимосвязи функциональных акустических изменений дыхательной системы с вегетативным дисбалансом, уровнем IL-17A, уровнем общего IgE. У детей с БА отмечены достоверные положительные корреляции между величиной  $\phi 1$  и уровнем IL-17A ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ); между относительным снижением  $\phi 3$  после теста с бронхолитиком и уровнем общего IgE ( $r=0,50$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательные корреляции между величиной  $\phi 3$  и уровнем IL-17A ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ), величиной  $\phi 2$  и уровнем IL-17A ( $r=-0,47$ ;  $p<0,05$ ).

Полученные результаты оценки иммунологических показателей, в совокупности с установленными ранее клинико-anamnestическими и функциональными особенностями, могли расцениваться как проявление предрасположенности детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, к аллергической патологии, в первую очередь, к БА.

Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС и соответственно имеющих паторецепторные нарушения и отклонения ВСР,

характерны: более высокая заболеваемость ОРИ; длительное купирование и более тяжелое течение БОС. Наличие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1 степени, является неблагоприятным фактором в прогнозе формирования БА, развития повторных эпизодов ООБ. Так, у детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, в 2,1 раза чаще формировалась БА и в 2,2 раза чаще развивались повторные эпизоды (1-2) бронхообструкции. При этом атрибутивный риск повторных эпизодов ООБ увеличивается на 31%. Одновременно сочетание ППЦНС и отягощенного аллергоанамнеза увеличивало атрибутивный риск развития БА на 19%.

У пациентов с БА, перенесших ППЦНС, уже исходно отмечались более выраженные стойкие акустические респираторные нарушения в виде: повышения АРД общ; АРД в высокочастотном диапазоне; коэффициента АРД в высокочастотном диапазоне; уровня амплитуды высокочастотных акустических колебаний; высокой частоты встречаемости положительного теста с бронхолитиком. В связи с этим, уже изначально требовалась дифференциальная диагностика с БА.

Для детей, перенесших ООБ, характерно наличие стойкого вегетативного дисбаланса в виде: значимой ваготонии, проявляющейся повышением SDNN, RMSSD, pNN50, HF, снижением Амо; существенной реактивной напряженности, характеризующейся снижением величины SI и LF/HF; выраженной несостоятельности автономной регуляции, характеризующейся повышением уровня IC. Эти изменения были более выражены у детей с БА, что можно использовать для дифференциальной диагностики и оценки прогноза.

Помимо этого, у детей, перенесших ППЦНС, особенно при сформировавшейся впоследствии БА, отмечался повышенный уровень IL-17A, что может выступать предиктором этого заболевания и использоваться в качестве дополнительного критерия риска его формирования.

Полученные результаты катамнестического наблюдения свидетельствуют о необходимости раннего выявления у детей, перенесших

ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для своевременной диагностики, оценки прогноза, проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

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

На 1 этапе данный анализ осуществлен в группе из 74 детей, у 20 из которых в анамнезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: APД общ;  $\phi 3$ , SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для APД общ – [2,10-13,91 мкДж];  $\phi 3$  – [0,01-0,05]; SDNN – [42,2-72,6 мс]; RMSSD – [37,1-65,3 мс]; LF/HF – [0,7-1,6]. Отсутствие отличий от ДИ 2-х показателей БФГ в сочетании с попаданием в ДИ 2-х и более параметров ВСР указывали на формирование БА. Эффективность данных критериев и ДИ была подтверждена при анамнестическом наблюдении другой, независимой группы детей (n=11), не включенных в этот анализ. У 85±5,9% пациентов этой группы все установленные показатели функционального состояния органов дыхания и ВНС попали в пределы ДИ±99%.

Совпадение полученных данных позволило нам на следующем этапе для увеличения статистической мощности и уменьшения ошибки повторно провести ROC-анализ и определение ДИ в объединенной группе пациентов (n=31). Итоговая чувствительность метода составила 97,37% с ДИ 86,2-99,9. Специфичность метода составила 86,96% с ДИ 66,4-97,2. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, а именно: попадание значений параметров в соответствующие ДИ: APД общ – [3,98-13,20 мкДж];  $\phi 3$  – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2

мс]; LF/HF – [0,7-2,2]. Попадание в ДИ 2-х показателей БФГ в сочетании с попаданием в ДИ 2-х и более параметров ВСП свидетельствовало о формировании у ребенка БА.

На основании выявленных клинических и функциональных особенностей у детей, перенесших ООБ, был разработан и научно обоснован алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста.

При реализации данного алгоритма в первую очередь осуществляется анализ клинико-anamnestических данных для оценки факторов риска в социальном, генеалогическом и биологическом анамнезе, которые могли стать причиной, предрасполагающими или провоцирующими факторами развития повторных эпизодов ООБ, формирования БА. Проводится уточняющее анкетирование родителей. В качестве примера может быть предложен вариант анкеты, разработанный нами в ходе данного исследования и содержащий более детальные вопросы об особенностях развития ребёнка, условиях жизни семьи, наследственности.

Пациентам, перенесшим ООБ на фоне отягощенного аллергологического анамнеза и/или на фоне последствий ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, рекомендуется проведение функционального исследования дыхательной и вегетативной нервной системы (ВНС) соответственно при помощи компьютерной бронхофонографии и анализа ВСП.

При развитии 1 и более эпизодов ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени тяжести, вне зависимости от наличия отягощенности аллергологического анамнеза, при сочетании функциональных нарушений дыхательной (АРД общ в ДИ 3,98-13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01-0,05; положительный тест с бронхолитиком) и ВНС (SDNN в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7-2,2), прогнозируется наиболее высокий риск формирования БА.

При развитии повторного эпизода ООБ, вне зависимости от отягощенности аллергологического и перинатального анамнеза, наличие функциональных акустических нарушений (АРД общ в ДИ 3,98-13,20 мкДж; ф3 в ДИ 0,01-0,05; положительный тест с бронхолитиком) и дисбаланса ВНС (SDNN в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7-2,2) свидетельствует о высоком риске формирования БА.

При развитии 1 или 2 эпизодов ООБ на фоне отсутствия отягощенного аллергологического и перинатального анамнеза, выявление изолированного изменения параметров БФГ (в т.ч. отрицательный бронходилатационный тест) и/или показателей ВСР, свидетельствует о низком риске формирования БА.

У детей, перенесших однократный эпизод нетяжелого ООБ в раннем возрасте, без отягощенного аллергологического анамнеза и без ППЦНС, при отсутствии изменений показателей БФГ и ВСР прогнозируется низкий риск формирования БА.

Пациентам с низким риском развития БА показано длительное наблюдение (в течение 12 и более мес.) в условиях поликлиники по общепринятым установкам диспансерного наблюдения.

При подозрении на неинфекционные и неаллергические причины острой бронхообструкции (врожденные пороки развития и наследственные заболевания органов дыхания, инородное тело в бронхе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы и др.) пациент направляется на соответствующее обследование и лечение в специализированное отделение или диагностический центр.

В случае диагностических затруднений показаны консультации врачей-специалистов (пульмонолога, аллерголога-иммунолога, оториноларинголога, гастроэнтеролога, невролога, кардиолога и др.).

Итогом данного этапа диагностики следует считать верификацию клинического диагноза, в том числе БА, назначение необходимой базисной терапии.

Совокупность перечисленных факторов у детей, перенесших ООБ, как было установлено в ходе исследования, с определённой долей вероятности позволяет отнести этих пациентов к группе высокого или низкого риска формирования БА, а предложенный алгоритм обследования будет способствовать ранней диагностике данного заболевания и соответственно своевременному началу адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, на основании выполненных исследований доказано, что у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, имеются существенные функциональные акустические нарушения дыхательной и вегетативной нервной системы, которые наиболее выражены при наличии в анамнезе перинатального поражения ЦНС.

Предложенные дополнительные прогностические критерии, характеризующие нарушение функции внешнего дыхания и изменение параметров вегетативного гомеостаза, в сочетании с клиническими данными существенно повышают достоверность прогноза формирования бронхиальной астмы в возрасте до 3 лет, что будет способствовать своевременному назначению лечебно-профилактических мероприятий.

## ВЫВОДЫ

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

являются параметры, характеризующие функциональное состояние дыхательной и вегетативной нервной системы, а именно, попадание значений параметров в соответствующие доверительные интервалы: АД общ – [3,98-13,20 мкДж];  $\phi_3$  – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения достоверности прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста в качестве дополнительных критериев рекомендуется определение параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы: оценка доверительных интервалов АД общ – [3,98-13,20 мкДж]; ф3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

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

3. Разработанные нормативные показатели компьютерной бронхофонографии и вариабельности сердечного ритма у практически здоровых детей раннего возраста могут быть использованы для сравнительных оценок при функциональных диагностических исследованиях.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Акарачкова Е.С., Вершинина С.В. Синдром вегетативной дистонии у современных детей и подростков // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 6. С. 129-136.
2. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. 1996. Т. 27. № 1. С. 3-20.
3. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. От нейроэндокринологии к нейроиммуноэндокринологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. № 1. С. 22-32.
4. Акмаев И.Г., Сергеев В.Г. Взаимодействие нервных, эндокринных и иммунных механизмов мозга // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 2. С. 3-16.
5. Алексеева О.В., Россиев Д.А., Ильенкова Н.А. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 6. С. 75-79.
6. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина. 1974. 446 с.
7. Антипкин Ю.Г., Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы // Здоровье Украины. 2008. № 18/1. С. 19-21.
8. Арутюнян К.А. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Владивосток. 2004. 25 с.
9. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий врач. 2011. № 1. С. 21-27.
10. Ахмина Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребёнка. М.: Медпресс-информ. 2005. 207 с.

11. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65-87.
12. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М. «Медицина». 2003. 320 с.
13. Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 6-11.
14. Балаболкин И.И., Малышев В.С., Лукина О.Ф. и др. Бронхофонография и импульсная осциллометрия в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. 2008. №3. С.18-22.
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Волгина С.Я. и др. Недоношенные дети в детстве и отрочестве. М., 2001. 188 с.
16. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка здоровья детей и подростков при профилактических осмотрах: рук. для врачей. М., 2004. 168 с.
17. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М., 2001. 638 с.
18. Батищев Э.М., Бойко И.А., Коренбаум В.И. и др. Акустическая интраскопия легких на основе спектрального анализа перкуторных звуков // Вестн. нов. мед. технологий. 2003. Т. 10. № 1-2. С. 8-9.
19. Боклаженко Е.В. Оценка естественной реактивности организма беременных женщин и их новорожденных, проживающих в условиях экологического неблагополучия. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Иркутск. 2009. 32 с.
20. Бондарь Г.Н., Кулаков Ю.В. Современные методы диагностики пневмоний у детей школьного возраста // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2004. №18. С. 25-28.
21. Василевский И.В., Хулуп Г.Я., Качан Г.Л. и др. Хламидийная инфекция респираторного тракта у детей / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 7. М., 2007. С. 110-114.

22. Васильева И.А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск. 2003. 18 с.
23. Васильева Л.В., Орлова Е.В., Золотарева М.А. Антиоксидантное и иммунокорригирующее действие препарата Мексидол в терапии бронхиальной астмы // Медицинский вестник. 2008. № 2 (429). С. 15.
24. Вельтищев Ю.Е., Каганов С.Ю., Таль В. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. М.: Медицина, 1986. 304 с.
25. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Антонова Е.В. Первая отечественная информационная система база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой // Педиатрическая фармакология. 2015. Вып. 1. Т. 12. С.18-21.
26. Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Лечащий врач. 2003. № 8. С. 4-7.
27. Володин Н.Н., Медведев М.И., Дегтярева М.Г. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения // Педиатрия. 2010. № 2. Т. 89. С.101-106.
28. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Логинова И.А. и др. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы // Здоровье ребенка. Неонатология. 2008. № 4 (13). С. 36-38.
29. Воляник О. В. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей и влияние на них периодической гипобарической гипоксии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Оренбург. 2008. 24 с.
30. Гаймоленко И.Н., Потапова Н.Л. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2007. № 4. С. 112-116.
31. Гарманчук Л.В., Перепелицына Е.М., Сидоренко М.В. Цитопротекторное действие нейропептидов на иммунокомпетентные клетки (исследование *in vitro*) // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2009. №72 (4). С.28-32.

32. Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 3. С. 76-82.
33. Геппе Н.А., Волков И.К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России // Пульмонология. 2007. № 4. С. 5-6.
34. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Современная стратегия лечения детей с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2006. № 3. С. 113-118.
35. Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. и др. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. 2002. № 5. С. 33-39.
36. Германова О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ставрополь. 2011. 23 с.
37. Голосная Г.С. Проблемы лечения заболеваний нервной системы у детей раннего возраста // Практика педиатра. 2011. № 2. С. 33-36.
38. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Маркевич К.А. и др. Изменение уровня белка у новорожденных с перинатально-гипоксическим поражением ЦНС // Педиатрия. 2004. № 1. С. 1-6.
39. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М. Издательство ИКАР. 2006. 332 с.
40. Гончарова О.В. Применение препарата элькар у детей с перинатальным поражением ЦНС // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2005. № 3. С. 36-41.
41. Горшков С.В. Диагностические возможности трахеофонографии форсированного выдоха при заболеваниях легких. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Владивосток. 2000. 28 с.
42. Грачева Л.В., Кузьмина Т.Б., Дементьева Г.М. и др. Хронические бронхолегочные заболевания в катамнезе у детей, находившихся в неонатальном периоде на искусственной вентиляции легких / Сб. научных трудов к 60-летию ГКБ №13 «Актуальные вопросы практической медицины». М. РГМУ. 2000. С. 454-457.

43. Гурьянова Е.М., Игишева Л.Н., Галлеев А.Р. Особенности variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2003. № 4. С. 32-36.
44. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М., Медицина 2001. 327 с.
45. Гусейнов А.А. Акустический анализ дыхательных звуков в диагностике заболеваний легких // Пульмонология. 2009. № 2. С. 51-55.
46. Гусейнов А.А. Акустические характеристики дыхания у больных легочными заболеваниями. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Махачкала. 2010. 38 с.
47. Деев И.А., Петрова И.В., Кармалита Е.Г. и др. Гиперреактивность дыхательных путей при бронхиальной астме: основы патогенеза // Бюллетень сибирской медицины. 2002. № 4. С. 65-74.
48. Дементьева Г.М., Малышев В.С. Акустические характеристики дыхательных шумов у здоровых доношенных детей в течение раннего неонатального периода // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1996. № 4. С. 22-27.
49. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Киев. Полиграф плюс. 2006. 482 с.
50. Дударь Л.В., Доля Е.М., Паневская Г.Н. и др. Variability ритма сердца у больных бронхиальной астмой / Материалы XIII национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург. 2003. С. 53.
51. Дьяченко А.И., Степанов Е.В. Лазерная и акустическая биомедицинская диагностика / Труды института общей физики им. А.М. Прохорова. 2012. С.136-181.
52. Егорова В.Б. Диагностическое значение компьютерной бронхофонографии при заболеваниях органов дыхания у новорожденных. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2006. 25 с.
53. Егорова В.Б., Ханды М.В., Геппе Н.А. Функциональная диагностика заболеваний органов дыхания у новорожденных / Сборник материалов XI

конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». М. 2007. С.224.

54. Жаков Я.И., Минина И.И., Бабайлов М.С., Жаков В.Я. Ранняя диагностика аллергических заболеваний легких в группе часто болеющих детей / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып.10. М., 2010. С. 152-153.

55. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 2. С. 93-101.

56. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Пульмонология. 2007. № 4. С. 106-111.

57. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Медицинский вестник. 2011. № 13. С. 16.

58. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики и лечения: пособие для врачей. М., 2005. 44 с.

59. Закусилов И.Д., Сосулина А.В., Четвертакова Л.Д. и др. Особенности течения респираторной патологии у новорожденных детей на фоне натального повреждения шейного отдела спинного мозга / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Москва - Ростов на Дону. 2003. С.58-60.

60. Иванова О.Н., Аргунова Л.Е. Изучение эффективности иммунокорригирующей терапии обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Успехи современного естествознания. 2006. № 3. С. 34-35.

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

62. Исангужина Ж.Х. Особенности клинического течения острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста в экологически неблагоприятном регионе. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Астана. 2010. 23 с.

63. Израелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2008. 29 с.
64. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 1999. 368с.
65. Каладзе Н.Н., Мурадосилова Л.И., Соболева Е.М. и др. Характеристика адаптационного потенциала организма в периоде обострения бронхиальной астмы у детей // Клиническая педиатрия. 2006. № 2. С. 15-17.
66. Калинина Е.П. Оценка иммуотропного действия антиоксидантного препарата "Мексидол " при лечении больных хронической обструктивной болезнью легких // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Приложение 1. С. 119-123.
67. Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. Исследование респираторной функции и функциональный диагноз в пульмонологии // РМЖ. 2000. № 12. С. 510-514.
68. Калмыкова А.В., Миронова Т.Ф., Давыдова Е.В. Вариабельность синусового ритма сердца при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2009. № 87 (8). С. 33-40.
69. Камаев И.Т. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клиническая медицина. 1997. Т. 75. № 11. С. 8-13.
70. Камалтынова Е.М., Деев И.А., Белоногова Е.Г. Сравнительная эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы по данным программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 4. С. 92-98.
71. Караулов А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. Клиническая иммунология и аллергология. М.: МИА. 2002. 650 с.
72. Кельмансон И.А. Сон и дыхание детей раннего возраста. ЭЛБИ-СПб. 2006. 392 с.

73. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Российское респираторное общество. М., 2009. 20 с.
74. Классификация перинатальных поражений нервной системы у новорожденных. М., 2000. 40 с.
75. Классификация последствий перинатальных поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни. М., 2005. 28 с.
76. Ключина Ю.Б., Шабалов А.М., Иванов Д.О. Роль отягощенного по пульмонологическим заболеваниям семейного анамнеза в развитии патологии дыхательной системы у детей, находившихся на ИВЛ в раннем возрасте / Материалы конференции посвященной памяти проф. Э.К. Цыбулькина одного из основоположников отечественной детской анестезиологии-реаниматологии. М. 2004. С. 21-25.
77. Ключева М.Г., Рывкин А.И., Троицкая И.М. и др. Особенности психовегетативных нарушений у подростков с бронхиальной астмой // Педиатрия. 2004. № 5. С. 61-64.
78. Князева Е.В., Халецкая О.В., Козлова Е.М. и др. Состояние дыхательных путей у детей школьного возраста, перенесших в перинатальный период тяжелую гипоксию // Нижегородский медицинский журнал. 2006. № 8. С. 19-23.
79. Колесник Ю.М. Нейроиммуноэндокринные взаимоотношения в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы // Запорожский медицинский журнал. 2003. № 6. С. 5-9.
80. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А. Кулаков Ю.В. Особенности акустических явлений, наблюдаемых при аускультации легких // Акустический журнал. 2003. Т. 49. № 3. С. 376-388.
81. Коренбаум В.И., Тагильцев А.А., Кулаков Ю.В. Особенности передачи звука голоса человека на стенку грудной клетки // Акустический журнал. 1998. Т. 44. № 3. С. 380-390.

82. Кривоустов С.П., Черний Е.Ф., Логинова И.А. и др. Синдром бронхиальной обструкции у детей: вопросы дифференциальной диагностики и лечения // Здоровье Украины. 2011. № 6. С. 5-11.
83. Кулаков Ю.В. Акустическая диагностика заболеваний легких: возможности методов и перспективы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 65-68.
84. Куличенко Т.В., Климанская Е.В., Лукина О.Ф. и др. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. № 45 (6). С. 25-30.
85. Ламден Ю.А. Состояние нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой в ходе респираторной реабилитации. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург. 2008. 18 с.
86. Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Тараканова Т.Д. и др. Нейрогуморальные изменения в периоде обострения бронхиальной астмы у детей // Цитокины и воспаление. 2014. Т. 13. № 3. С. 113-114.
87. Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Особенности вегетативного статуса у детей с бронхиальной астмой // Фундаментальные исследования. 2011. № 11. С. 57-59.
88. Лев Н.С. Нейропептиды и бронхиальная астма у детей // Пульмонология. 1997. № 4. С. 29-30.
89. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2000. № 2. С. 19-23.
90. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции внешнего дыхания в педиатрии / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 5. М. 2005. С. 35-40.
91. Лукина О.Ф., Куличенко Т.В. Характеристика бронхиальной гиперреактивности у детей с бронхиальной астмой / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 4. М. 2004. С. 165-170.

92. Макарова С.А. Клинико-функциональные особенности бронхо-обструктивного синдрома у детей раннего возраста и способы его коррекции. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Иваново. 2004. 19 с.
93. Малаева В.В. Диагностическое значение трахеофонографии форсированного выхода у больных внебольничной пневмонией. Автореф. дисс. канд. мед наук. Владивосток. 2012. 23 с.
94. Малышев В.С. Применение паттерна дыхания для диагностики бронхолегочных заболеваний / Тезисы докладов научно-технической конференции «Инженерная экология – XXI век». 2000. С. 113-115.
95. Малышев В.С., Дементьева Г.М., Рюмина И.И. и др. Компьютерный диагностический комплекс «Pattern» / Тезисы докладов международной научно-технической конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и биотехнологии». Владимир. 1996. С. 36-37.
96. Малышев В.С., Манюков Н.Ф., Медведев В.Т. и др. Способ регистрации дыхательных шумов, обусловленных бронхолегочной патологией у детей: патент РФ № 5062396 / Бюллетень изобретений. 1995. № 18.
97. Малышев В.С., Медведев В.Т., Бакушкина Т.А. и др. Диагностическая модель «Pattern» в системе единого экологического мониторинга // Вестник МЭИ. 1996. № 5. С. 21-24.
98. Малышенко И.Ю. Новые клинические возможности пневмофонографии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Владивосток. 1999. 24 с.
99. Марченко В.Н. Механизмы нейровегетативной регуляции кардиореспираторной системы у больных бронхиальной астмой и пути коррекции выявленных нарушений. Автореф. дисс. докт. мед наук. СПб. 2004. 37 с.
100. Маслова О.И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития // Русский медицинский журнал. 2000. № 8 (18). С.746-748.

101. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC // Астма. 2000. №1. С. 44-51.
102. Медведева В.Н., Закарая М.Г. Акустическая работа дыхания у больных бронхиальной астмой в молодом возрасте / Материалы I Национального конгресса терапевтов. М.: «Бионика». 2006. С. 136-137.
103. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Марушков В.И. Тактика дифференцированной иммунокоррекции в комплексе восстановительного лечения детей с частыми респираторными инфекциями / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Вып. 12. М., 2012. С. 90-95.
104. Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Павликов А.А. Дифференциально-диагностическое значение бронхофонографии при частых респираторных заболеваниях у детей // Вопросы практической педиатрии. 2008. №3 (3). С. 11-14.
105. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при ОРВИ у детей раннего возраста: дифференциальный диагноз в педиатрической практике / Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2002. С. 102-109.
106. Мизерницкий Ю.Л. Бронхообструктивный синдром при острых респираторных инфекциях у детей // Медицинская газета. Конспект врача 24 (1348). 2008. № 33 (6867). С. 8-9.
107. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 82-89.
108. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: Медпрактика. 2013. 120 с.

109. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Частые острые респираторные заболевания у детей: современные представления // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. Т. 54. № 3. С. 7-13.
110. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н. Хронические заболевания легких у детей. М.: Медпрактика. 2011. 234 с.
111. Мизерницкий Ю.Л., Царегородцев А.Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2003. № 6. С. 31-33.
112. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей М.: Медпрактика. 2012. 176 с.
113. Михайлова Е.В., Ильичева Т.И. Астено-вегетативный синдром у детей после перенесенных инфекционных заболеваний // Лечащий врач. 2009. № 8. С. 35-38.
114. Назаренко Н.М. Тактика лечения рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста, инфицированных *Mycoplasma Pneumoniae* и/или микробами рода *Chlamydia*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2001. 24 с.
115. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». (4-е изд.). М.: Оригинал-макет, 2012. 184 с.
116. Неудахин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения // Практика педиатра. 2008. №3. С. 5-10.
117. Овсянников Д.Ю. Бронхообструктивный синдром у детей, ассоциированный с микоплазменной, хламидийной и пневмоцистной инфекцией (сравнительная характеристика). Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2002. 19 с.
118. Орлова Е.А., Левашова О.А., Молотиллов Б.А. Активность ферментов обмена нейропептидов при различных формах крапивницы // Аллергология. 2001. № 4. С. 36-41.

119. Орлова Е.В., Золотарёва М.А., Никитин А.В. Эффективность комбинированной терапии мексидолом и низкоинтенсивным лазерным излучением в лечении бронхиальной астмы // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2008. № 7. С. 879-884.
120. Охотникова Е.Н. Бронхообструктивный синдром инфекционного и аллергического генеза у детей: сложности дифференциальной диагностики и выбора муколитической терапии // Современная педиатрия. 2012. № 2. С. 76-80.
121. Павликов А.А. Система ранней диагностики бронхиальной астмы у часто болеющих детей дошкольного возраста на основе скрининговых клинико-функциональных методов исследования. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Воронеж. 2009. 24 с.
122. Павлинова Е.Б., Худенко Н.Г., Сафонова Т.И. Бронхофонография как новый метод диагностики бронхообструктивного синдрома у детей // Мать и дитя в Кузбассе. 2006. № 4 (16). С. 29-33.
123. Павлов И.П. Полное собрание сочинений. Объективное изучение высшей нервной деятельности животных. Полн. собр. соч. 1951. Изд. 2. Т. 3. кн. 2. 433 с.
124. Петрухин А.С. Детская неврология. 2012. Т 1. 272 с.
125. Петрухин А.С. Детская неврология. 2012. Т 2. 560 с.
126. Пономарева М.С., Фурман Е.Г., Хузина А.М. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте // Пермский медицинский журнал. 2015. №5. С.26-32
127. Провоторов В.М., Семенкова Г.Г., Лозинская Ю.А. Спектральная туссофонобарография - метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2003. № 6. С. 32-36.
128. Ратнер А.Ю. Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2005. 368 с.
129. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г. и др. Бронхиты у детей. Л. Медицина. 1978. 216 с.

130. Резниченко Ю.Г., Билаш В.И., Бессикало В.И. и др. Нарушения иммунного статуса у детей с перинатальным поражением нервной системы и поиск путей их коррекции // Современная педиатрия. 2008. № 2 (19). С. 157-160.
131. Ротару М.Е. К вопросу об этиопатогенезе хронических бронхолегочных заболеваний у детей / Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: сборник материалов IV Российского Конгресса. М. 2007. С. 239.
132. Руина О.В. Особенности кардиоинтервалографических показателей и общей физической работоспособности у детей с бронхиальной астмой в зависимости от периода и тяжести заболевания. Автореф. дисс. канд. мед. наук. 2005. 28 с.
133. Рябиков Д.А. Особенности реагирования вегетативной нервной системы в приступный период бронхиальной астмы у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Тюмень: 2007. 22 с.
134. Сависько А.А., Лебеденко А.А., Тараканова Т.Д. Функциональное состояние миокарда и характер изменений вегетативной регуляции у подростков с бронхиальной астмой // Валеология. 2011. № 1. С. 54-58.
135. Садовничая Л.Г. Бронхиальная астма у детей. Ростов н/Д: Феникс. 2007. 176 с.
136. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В., Корнюшин М.А. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия / Приложение к журналу Педиатрия. 2000. 39 с.
137. Селиверстова Н.А., Геппе Н.А., Малышев В.С. и др. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Педиатрия. 2009. Т 87. № 2. С. 51-55.
138. Семенкова Г.Г., Провоторов В.М., Сычев В.В. и др. Спектральная туссофонобарография - метод оценки обратимости бронхиальной обструкции у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. 2003. № 6: С. 32-36.

139. Семерник О.Е. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания // Медицинские науки. 2013. № 2. С. 157-161.
140. Сенаторова А.С. О профилактике рецидивов обструктивного бронхита у детей раннего возраста // Здоровье Украины. № 5/1. 2007. С. 21.
141. Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Хоружевский Д.А. Опыт применения Трайфеда экспекторанта у детей раннего возраста с острым обструктивным бронхитом // Современная педиатрия. 2010. № 2 (30). С. 52-56.
142. Сенаторова А.С., Хоружевский Д.А. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей // Здоровье Украины. 2007. № 18/1. С. 59-61.
143. Сепиашвили Р.И., Малашиха Ю.А. Мозг - один из центральных органов иммунной системы // Иммунореабилитация. 1995. № 1. С. 3-17.
144. Середа Е.В., Лукина О.Ф., Селимзянова Л.Р. Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей // Педиатрия. 2010. № 89 (5). С. 77-86.
145. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Механизмы формирования неспецифической бронхиальной гиперреактивности / Актуальные вопросы современной педиатрии. Ярославль: Аверс Плюс. 2012. С. 209-211.
146. Сорока Ю.А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике // Здоровье ребенка. 2006. № 2. С. 77-81.
147. Спивак Е.М. Синдром вегетативной дистонии в раннем и дошкольном детском возрасте. Ярославль, 2003. 118 с.
148. Старостина Л.С. Функция внешнего дыхания у детей разного возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2009. 24с.
149. Султанова Н.Г. Роль нейропептидов в патогенезе бронхиальной астме у детей. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Баку. 2012. 55 с.

150. Сюракшина М.В. Функциональная характеристика течения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2008. 25 с.
151. Сюракшина М.В., Лукина О.Ф., Балаболкин И.И. и др. Бронхофонография и импульсная осциллометрия в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. 2008. № 3. С. 18-22.
152. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // Педиатрия. 2010. № 1. Т. 89. С. 26-31.
153. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М. ПедиатрЪ, 2012. 479 с.
154. Таточенко В.К. Бронхиты / Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. С. 101-111.
155. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. Минск. БГМУ. 2007. 28 с.
156. Тиц Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам. 2003. 960 с.
157. Тресорукова О.В. Функциональное состояние дыхательной системы у недоношенных детей по результатам бронхофонографического исследования. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2007. 20 с.
158. Тыло О.В. Клиническое значение изменений содержания цитокинов и оксида азота при хронических болезнях легких у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 2005. 24 с.
159. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. Патогенез бронхиальной астмы / Бронхиальная астма под ред. В.И. Трофимова. СПб. Нордмедиздат. 2006. С.22-25.
160. Филатова Н.Н., Аль-Нажжар Н. Компьютерные технологии в исследовании и диагностике патологий органов дыхания // Программные продукты и системы. 2007. № 1. С. 42-44.

161. Фурман Е.Г., Корюкина И.П., Хузина Е.А. Мониторирование бронхиальной астмы у детей. Пермь: Книжный формат. 2010. 76 с.
162. Цветков Э.А., Новик Г.А., Петруничев А.Ю. Бронхиальная астма и врожденный стридор гортани у детей //Лечащий врач. 2011. №2. С.79-81.
163. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма М.: Атмосфера. 2008. 108 с.
164. Шаляпина А.И. Клинико-функциональные особенности неврологических нарушений у детей, больных бронхиальной астмой. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М. 1992. 23 с.
165. Эюбова А.А. Аллахвердиева Л.И., Султанова Н.Г. Роль нейропептидов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунология. 2008. Т. 29. № 5. С. 290-292.
166. Эюбова А.А., Султанова Н.Г. Нейроиммунная регуляция при бронхиальной астме у детей // Медицинские новости Грузии. 2008. № 3. С.78-80.
167. Юрова И.Ю., Почивалов А.В. Формирование бронхиальной астмы у детей, родившихся недоношенными, в зависимости от режимов респираторной поддержки в неонатальном периоде // Российский педиатрический журнал. 2011. № 6. С. 23-26.
168. Якушенко М.Н., Камышова Е.А. Горноклиматическое лечение бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Детская и подростковая реабилитация. 2011. № 2. С.60-66.
169. Яцык Г.В. Практическое руководство по неонатологии. М.: МИА. 2008. 329 с.
170. Яцык Г.В., Пинелис В.Г., Харитоновна Н.А. Комплексная терапия детей с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы, роль Кортексина // Terra Medica Nova. 2008. № 2. С. 3-5.
171. Al-Alwan L.A., Chang Y., Baglole C.J. et al. Autocrine-regulated airway smooth muscle cell migration is dependent on IL-17-induced growth-related oncogenes // J Allergy Clin Immunol. 2012. № 130. P. 977-985.

172. Algert C.S., Bowen J.R., Lain S.L. et al. Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort // *Pediatr Allergy Immunol.* 2011. № 22 (8). P. 836-842.
173. Alves G.J., Palermo-Neto J. Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems // *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2007. Vol. 29. № 4. P. 363-369.
174. Alyasin S.I., Karimi M.H., Amin R. et al. Interleukin-17 gene expression and serum levels in children with severe asthma // *Iran J Immunol.* 2013. № 10 (3). P. 177-185.
175. Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. Neurologic aspects of systemic disease. Part III. Foreword. *Handb Clin Neurol.* 2014. 121 p.
176. Ane Birgitte Telén Andersen, Dóra Kormendiné Farkas, Frank Mehnert et al. Use of prescription paracetamol during pregnancy and risk of asthma in children: a population-based Danish cohort study // *Clin Epidemiol.* 2012. № 4. P. 33-40.
177. Aranda C.S., Wandalsen G.F., Mallol J. et al. Wheezing and low birth weight // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. № 3. P. 1011-1016.
178. Aujla S.J., Alcorn J.F. T(H)17 cells in asthma and inflammation // *Biochim Biophys Acta.* 2011. № 1810 (11). P. 1066-1079.
179. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways // *Respir Physiol.* 2001 № 125(1-2). P. 145-154.
180. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *J. Clin. Invest.* 2008. № 118 (11). P. 3546-3556.
181. Beck R., Elias N., Shoval S. et al. Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis // *BMC. Pediatr.* 2007. № 7. P. 22.
182. Bentur L., Beck R., Berkowitz D. et al. Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up // *Chest.* 2004. V. 126. P. 1060-1065.

183. Black J. The role of mast cells in the pathophysiology of asthma // *N Engl J Med*. 2002. Vol 346. P. 1742-1743.
184. Bossé Y. Asthmatic airway hyperresponsiveness: the ants in the tree // *Trends Mol Med*. 2012. № 18 (11). P. 627-633.
185. Bossé Y. Endocrine regulation of airway contractility is overlooked // *J Endocrinol*. 2014. № 222 (2). P. 61-73.
186. Branco A., Fekete S.M., Rugolo L.M. et al. The newborn pain cry: descriptive acoustic spectrographic analysis // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2007. № 71. P. 539-546.
187. Cassano P., Argibay P. Depression and neuroplasticity. Interaction of nervous, endocrine and immune systems // *Medicina (B Aires)*. 2010. № 70 (2). P. 185-193.
188. Chesné J., Braza F., Mahay G. et al. IL-17 in severe asthma. Where do we stand? // *Am J Respir Crit Care Med*. 2014. № 190 (10). P. 1094-1101.
189. de Freitas Dantas Gomes EL, Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma // *World J Clin Cases*. 2015. 3(3). P. 301-309.
190. Ding L.F., Chen Q., Li L. et al. Effects of sublingual immunotherapy on serum IL-17 and IL-35 levels in children with allergic rhinitis or asthma // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014. № 16 (12). P. 1206-1210.
191. Ding Y., Li J., Wu Q. et al. IL-17RA is essential for optimal localization of follicular Th cells in the germinal center light zone to promote autoantibody-producing B cells // *J Immunol*. 2013. № 191. P.1614-1624.
192. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma // *Eur J Epidemiol*. 2012. № 27 (1). P. 5-14.
193. Elliot J.G., Carroll N.G., James A.L. et al. Airway alveolar attachment points and exposure to cigarette smoke in utero // *Am J Respir Crit Care Med*. 2003. Vol. 167. № 1. P. 45-49.

194. Emin O., Esra G., Aysegul D. et al. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma // *Respir Physiol Neurobiol.* 2012. № 183 (3). P. 206-210.
195. Evans D.J., Levene M.I., Tsakmakis M. Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. 18 (3).
196. Finn P.W., Bigby T.D. Innate Immunity and Asthma // *Proc Am Thorac Soc.* 2009. № 6 (3). P. 260-265.
197. Fiz J.A., Gnitecki J., Kraman S.S. et al. Effect of body position on lung sounds in healthy young men // *Chest.* 2008. № 133 (3). P. 729-736.
198. Gagnon-Audet AA, Poirier P, Turcotte H et al. Influence of cardiac dysfunction and systemic inflammation on pulmonary function and airway responsiveness in obese subjects // *Clin Invest Med.* 2013. 1. 36(5). P. 255-63.
199. Garcia-Araújo AS, Pires Di Lorenzo VA et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma // *J Asthma.* 2015. 52(3). P. 246-253.
200. Gasiorowska J., Czerwionka-Szaflarska M. Can obstructive bronchitis be a risk factor of bronchial asthma in infants and small children? // *Pol Merkur Lekarski.* 2009. № 26 (151). P. 77-81.
201. Groneberg D.A., Rabe K.F., Wagner U. et al. Vasoactive intestinal polypeptide in the respiratory tract: physiology and pathophysiology // *Pneumologie.* 2004. № 58 (5). P. 330-338.
202. Gross V., Dittmar A., Penzel T. et al. The relationship between normal lung sounds, age, and gender // *Am J Respir Crit Care Med.* 2000. №. 162 (3). P. 905-909.
203. Gupta J., Dube A., Singh V. et al. Spectral analysis of heart rate variability in bronchial asthma patients // *Indian J Physiol Pharmacol.* 2012. № 56 (4). P. 330-336.
204. Hajos F., Stark B., Hensler S. et al. Inhalable liposomal formulation for vasoactive intestinal peptide // *Int J Pharm.* 2008. № 357(1-2). P. 286-294.

205. Hallstrand T.S. Airway contractility and remodeling: links to asthma symptoms // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012. № 12 (1). P. 42-48.
206. Herbert C., Shadie A.M., Kumar R.K. Interleukin-17 signalling in a murine model of mild chronic asthma // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. № 162 (3). P. 253-262.
207. Hou X.M., Cai B.Q. Exploration of vibration response imaging in evaluating airway resistance of asthmatics // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2009. № 32 (5). P. 365-368.
208. Ichinose M. Airway autonomic nervous system dysfunction and asthma // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999. № 37 (1). P. 3-9.
209. Inagaki S., Kito S. Peptides in the peripheral nervous system // *Progr. Brain Res*. 1986. Vol. 66. P. 269-316.
210. Jonathan M. Mansbach, Carlos A. Camargo Jr. Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma // *Clin Lab Med*. 2009. №29 (4). P. 741-755.
211. Joos G.F., Germonpré P.R., Pauwels R.A. Neural mechanisms in asthma // *Clin Exp Allergy*. 2000. №30 (1). P. 60-65.
212. Kang E.M., Lundsberg L.S., Illuzzi J.L. et al. Prenatal exposure to acetaminophen and asthma in children // *Obstet Gynecol*. 2009. № 114 (6). P. 1295-1306.
213. Kelley S.D., Ramsay M.A. Respiratory rate monitoring: characterizing performance for emerging technologies // *Anesth Analg*. 2014. № 119 (6). P. 1246-1248.
214. Kumar S., Babbar R., Varshney V.P. et al. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents // *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012. № 56 (1). P. 74-79.
215. Kupczyk M., Kuprys I., Gorski P. et al. Long-term deterioration of lung function in asthmatic outpatients // *Respiration*. 2004. №71 (3). P. 233-240.

216. Lannero E., Wickman M., van Hage M. et al. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children // *Thorax*. 2008. Vol. 63. № 2. P. 172-176.
217. Leonardi S., Cuppari C., Manti S. et al. Serum interleukin 17, interleukin 23, and interleukin 10 values in children with atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDES): association with clinical severity and phenotype // *Allergy Asthma Proc*. 2015. 36(1). P. 74-81.
218. Livnat S., Madden K.S., Felten D.L. et al. Regulation of the immune system by sympathetic neural mechanisms // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1987. № 11(2-3). P. 145-52.
219. Lommatzsch M. Airway hyperresponsiveness: new insights into the pathogenesis // *Semin Respir Crit Care Med*. 2012. № 33 (6). P. 579-587.
220. Lutfi M.F. Autonomic modulations in patients with bronchial asthma based on short-term heart rate variability // *Lung India*. 2012. № 29 (3). P. 254-258.
221. Maalmi H.1., Berraies A., Tangour E. et al. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study // *J Asthma Allergy*. 2012. № 5. P. 11-19.
222. Mayorga P., Druzgalski C., Morelos R.L. et al. Acoustics based assessment of respiratory diseases using GMM classification / *Vidales J.Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010. P. 6312-6316.
223. Mineshita M., Shirakawa T., Saji J. et al. Vibration response imaging in healthy Japanese subjects // *Respir Investig*. 2014. № 52 (1). P. 28-35.
224. Mortimer K., Neugebauer R., Lurmann F. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: effects of prenatal and lifetime exposures // *Epidemiology*. 2008. Vol. 19. № 4. P. 550-557.
225. Mostafa G.A., Reda S.M., Abd El-Aziz M.M. et al. Sputum neurokinin A in Egyptian asthmatic children and adolescents: relation to exacerbation severity // *Allergy*. 2008. № 63 (9). P. 1244-1247.

226. Piedimonte G. Contribution of neuroimmune mechanisms to airway inflammation and remodeling during and after respiratory syncytial virus infection // *Pediatr Infect Dis J.* 2003. № 22 (2). P. 66-74.
227. Pisi G., Olivieri O., Chetta A. The airway neurogenic inflammation: clinical and pharmacological implications // *Inflamm Allergy Drug Tar-gets.* 2009. № 8 (3). P. 176-181.
228. Pozo D., Delgado M., Martinez C. et al. Immunobiology of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) // *Immunology today.* 2000. V. 21. P. 7-11.
229. Prodhon P., Dela Rosa R.S., Shubina M. et al. Wheeze detection in the pediatric intensive care unit: comparison among physician, nurses, respiratory therapists, and a computerized respiratory sound monitor // *Respir Care.* 2008. №53 (10). P. 1304-1309.
230. Quizon A., Colin A.A., Pelosi U. et al. Treatment of disorders characterized by reversible airway obstruction in childhood: are anti-cholinergic agents the answer? // *Curr Pharm Des.* 2012. № 18 (21). P. 3061-3085.
231. Radulovic M., Schilero G.J., Wecht J.M. et al. Airflow obstruction and reversibility in spinal cord injury: evidence for functional sympathetic innervation. // *Arch Phys Med Rehabil.* 2008. № 89(12). P. 2349-2353.
232. Raemdonck K., Alba J. de, Birrell M. A. A role for sensory nerves in the late asthmatic response // *Thorax.* 2012. № 67 (1). P. 19-25.
233. Rietveld S., Oud M., Dooijes E.H. Classification of asthmatic breath sounds: preliminary results of the classifying capacity of human examiners versus artificial neural networks // *Comput Biomed Res.* 1999. № 32 (5). P. 440-448.
234. Russell J.H. Interaction between the immune and central nervous systems // *Immunol Res.* 2005. № 32(1-3). P. 225-229.
235. Sato K., Kawamura T., Abo T. "Senobi" stretch ameliorates asthma symptoms by restoring autonomic nervous system balance // *J Investig Med.* 2010. № 58 (8). P. 968-70.

236. Sauvaget E., Bresson V., Oudyi M. et al. Value of routine identification of respiratory infectious agents in children hospitalized with an acute asthma exacerbation // *Arch Pediatr*. 2014. 21(11). P 1173-1179.
237. Schmidt D., Rabe K.F. Immune mechanisms of smooth muscle hyperreactivity in asthma // *J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2000. V. 105. P. 4.
238. Schnyder-Candrian S., Togbe D., Couillin I. et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma // *J Exp Med*. 2006. № 203 (12). P. 2715-2725.
239. Sherkat R., Yazdani R., Ganjalikhani Hakemi M. et al. Innate lymphoid cells and cytokines of the novel subtypes of helper T cells in asthma // *Asia Pac Allergy*. 2014. № 4 (4). P. 212-221.
240. Silveira R.C., Proeianoy R.S. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003. № 88 (6). P. 501-504.
241. Silverpil E., Lindén A. IL-17 in human asthma // *Expert Rev Respir Med*. 2012. № 6 (2). P. 173-186.
242. Snepvangers Y., Peter de Winter J.P., Burger H. et al. Neonatal respiratory mechanics and development of bronchial hyperresponsiveness in preterm infants // *Early Hum Dev*. 2004. № 78 (2). P. 105-118.
243. Sorbello V., Ciprandi G., Di Stefano A. et al. Nasal IL-17F is related to bronchial IL-17F/neutrophilia and exacerbations in stable atopic severe asthma // *Allergy*. 2015. № 70 (2). P. 236-240.
244. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease // *Thorax*. 2000. № 55. P. 587-594.
245. Sun J., Bhatia M. Substance P at the neuro-immune crosstalk in the modulation of inflammation, asthma and antimicrobial host defense // *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2014. № 13 (2). P. 112-120.

246. Tourtier J.P., Libert N., Clapson P. et al. Auscultation in flight: comparison of conventional and electronic stethoscopes // *Air Med J.* 2011. № 30 (3). P. 158-160.
247. Tran T., Teoh C.M., Tam J.K. et al. Laminin drives survival signals to promote a contractile smooth muscle phenotype and airway hyperreactivity // *FASEB J.* 2013. № 27 (10). P. 3991-4003.
248. Turunen R., Koistinen A., Vuorinen T. et al. The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. 25(8). P 796-803.
249. Vigel E., Yigla M., Goryachev Y. et al. Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions // *Cough.* 2010. Vol. 27. № 6. P. 3.
250. West A.R., Sytyong H.T., Siddiqui S. et al. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction // *Pulm Pharmacol Ther.* 2013. № 26 (1). P. 3-12.
251. Wright R.J. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma // *Chem Immunol Allergy.* 2012. № 98. P. 32-34.

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1

### Образец анкеты

1. Фамилия, имя, отчество ребенка \_\_\_\_\_
2. Возраст ребенка \_\_\_\_\_ (дата и место рождения) \_\_\_\_\_)
3. Дата осмотра ребенка \_\_\_\_\_
4. Адрес ребенка \_\_\_\_\_
- дом./раб. или др. контактный телефоны: \_\_\_\_\_
5. Диагноз клинический (основной и сопутствующий)  
\_\_\_\_\_
6. Жалобы \_\_\_\_\_
7. Наличие профессиональных вредностей у родителей ребенка (до и во время данной беременности) - подчеркните - НЕТ, ДА: у отца, матери, обоих (какие? \_\_\_\_\_)
8. Наличие у родственников ребенка аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, др.) - подчеркните - НЕТ, ДА - по линии матери, по линии отца, по обеим линиям, указать по каким заболеваниям \_\_\_\_\_
9. Данная беременность имела - подчеркните - нормальное течение, патологическое (токсикоз I пол., отеки, повышение артериального давления, белок в моче, угроза прерывания, заболевания во время беременности, принимались лекарства - какие \_\_\_\_\_)
10. Имелись ли в семье случаи ранней детской смертности: НЕТ, ДА \_\_\_\_\_
11. Данные роды подчеркните: первые или нет, в срок, преждевременные, запоздалые, с родостимуляцией, кесаревым сечением, др. указать \_\_\_\_\_ продолжительность (в часах) \_\_\_\_\_
12. Оценка по шкале Апгар \_\_\_\_\_ баллов
13. Асфиксия: НЕТ, ДА \_\_\_\_\_
14. Была ли искусственная вентиляция легких – подчеркните - НЕТ, ДА \_\_\_\_\_
15. Находился в отделении патологии новорожденных – подчеркните - НЕТ, ДА – указать диагноз \_\_\_\_\_
16. Перенесенные заболевания (пневмония, бронхит, обструктивный бронхит, др.): \_\_\_\_\_
17. Профилактические прививки Вашему ребенку были проведены – подчеркните - по возрасту, по индивидуальному графику. Патологические реакции подчеркните: - НЕТ, ДА \_\_\_\_\_
18. Наличие у ребенка острых аллергических реакций - подчеркните - НЕТ, ДА: крапивница, отек Квинке, другое \_\_\_\_\_, в каком возрасте \_\_\_\_\_, их причина \_\_\_\_\_
19. Имелись ли у ребенка изменения на коже – подчеркните - НЕТ, ДА - краснота, сухость, мокнутие, корочки, мелкие элементы, зуд, «диатез» \_\_\_\_\_

20. Ребенок живет – подчеркните - в своем доме, квартире, этаж первый, последний, сырость, плесень, протечки, скученность. Квартира или дом сухие. \_\_\_\_\_
21. В доме – подчеркните - кошка, собака, хомячки, птицы, рыбы, другие животные, много цветов. Раньше, сейчас. \_\_\_\_\_
22. Постель ребенка содержит пух, перо, шерстяное одеяло – подчеркните - НЕТ, ДА: \_\_\_\_\_
23. Наличие в доме сборников пыли – подчеркните -: НЕТ, ДА: мягкая мебель, ковры, книги, другое \_\_\_\_\_
24. Курение – подчеркните - НЕТ, ДА – отца, матери, других членов семьи или соседей по квартире \_\_\_\_\_
25. Семья: количество членов семьи \_\_\_\_\_ другие дети \_\_\_\_\_ лет
26. С какого возраста начал болеть Ваш ребенок: \_\_\_\_\_
27. Сопровождаются ли заболевания органов дыхания у Вашего ребенка повышением температуры выше  $37,5\text{ C}^{\circ}$  – подчеркните - НЕТ, ДА – постоянно, иногда. \_\_\_\_\_
28. С какого возраста ребенок устроен в детский сад \_\_\_\_\_
29. Наблюдение неврологом – подчеркните - НЕТ, ДА. Регулярное - нерегулярное. С какого возраста \_\_\_\_\_
30. Данные осмотра неврологом (указать даты) \_\_\_\_\_
31. Лечение неврологической патологии \_\_\_\_\_
32. Данные нейросонографии (указать даты) \_\_\_\_\_
33. Данные других инструментальных методов неврологического обследования \_\_\_\_\_
34. Когда началось данное заболевание? \_\_\_\_\_
35. Сколько дней болен ребенок? \_\_\_\_
36. С каких симптомов началось заболевание – подчеркните - (слабость, снижение аппетита, капризность, насморк, кашель, головные боли, повышение температуры, другое \_\_\_\_\_)
37. Было ли повышение температуры: ДА, НЕТ, до каких цифр \_\_\_\_\_
38. Проводилось ли лечение: ДА, НЕТ, какое? \_\_\_\_\_
39. Поступили в стационар: по скорой помощи, пришли сами \_\_\_\_\_
40. Проводилась ли какая-либо терапия бригадой скорой помощи? – подчеркните - ДА, НЕТ: (ингаляции с бронхолитиками, инъекции, другое) \_\_\_\_\_
41. Была ли положительная динамика – подчеркните - ДА, НЕТ \_\_\_\_\_
42. Неврологические нарушения: поведение – подчеркните - возбуждение, угнетение, обычное \_\_\_\_\_
43. Тонус мышц: сохранен, снижен, повышен \_\_\_\_\_
44. Тремор – подчеркните - преходящий, постоянный: подбородка, верхних конечностей, нижних конечностей \_\_\_\_\_
45. Срыгивания: редкие - 1-2 раза в сутки, после каждого кормления - необильные, срыгивания фонтаном – рвота \_\_\_\_\_
46. Нистагм – подчеркните - НЕТ, ДА \_\_\_\_\_
47. Родничок: размеры \_\_\_\_\_, выбухает, не выбухает \_\_\_\_

48. Навыки: с какого возраста ребенок держит голову \_\_\_\_\_, сидит \_\_\_\_\_, стоит \_\_\_\_\_, ходит \_\_\_\_\_
49. Какие навыки имеет в настоящее время \_\_\_\_\_
50. Развитие речи: гуление (3-5 мес.) \_\_\_\_\_, лепет (6-8 мес.) \_\_\_\_\_, слова (9 мес.-1 г. 2 мес.) \_\_\_\_\_, двухсловные предложения (1 год 6 мес. – 2 года 2 мес.) \_\_\_\_\_ многословные предложения (2 г. 6 мес. - 3 года) \_\_\_\_\_
51. Дата катамнестического обследования \_\_\_\_\_
52. Диагноз: основной \_\_\_\_\_  
сопутствующий \_\_\_\_\_
53. Сколько раз в год болел ребенок? \_\_\_\_\_
54. Чем болел? \_\_\_\_\_
55. Длительность заболеваний? \_\_\_\_\_
56. Подчеркните - выделения из носа – подчеркните - постоянно, редко, нет. Указать за какой период в мес. \_\_\_\_
57. Кашель – подчеркните - постоянно, редко, нет. Указать за какой период в мес. \_\_\_\_
58. Общее самочувствие ребенка – подчеркните - улучшилось, ухудшилось, не изменилось.
59. Сон – подчеркните - нормальный, беспокойный.
60. Аппетит – подчеркните - нормальный, снижен.
61. Повышенная возбудимость – подчеркните - НЕТ, ДА
62. Были ли обструкции? \_\_\_\_\_
63. На какие сутки? \_\_\_\_\_
64. Чем купировались? \_\_\_\_\_
65. Где лечился? \_\_\_\_\_
66. Вызывалась ли при БОС машина скорой помощи? \_\_\_\_\_
67. Установлен ли диагноз БА? подчеркните - НЕТ, ДА. Указать в каком учреждении \_\_\_\_\_
68. Назначалась ли базисная терапия? Что именно \_\_\_\_\_
69. Результаты аллергообследования \_\_\_\_\_
70. Наблюдается ли пульмонологом, аллергологом, неврологом, другое \_\_\_\_\_
71. Выполняются ли рекомендации \_\_\_\_\_
72. Указать, какие реабилитационные мероприятия проводились ребенку за предшествующие 6-12 мес.: \_\_\_\_\_