

На правах рукописи

ЛАРИНА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ
ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ
ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ**

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Астрахань – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

КРАМАРЬ Любовь Васильевна, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

САНТАЛОВА Галина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, заведующая кафедрой

ГОЛУБЕВА Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских инфекционных болезней; заведующая кафедрой

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2022 г. в ___ часов на заседании совета 21.2.003.01 по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук при ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <http://astgmu.ru> Астраханского ГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
к.м.н., доцент

Севостьянова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп в настоящее время являются наиболее частой патологией детского возраста. Они не имеют тенденции к снижению и ежегодно показывают высокие цифры заболеваемости, составляя в период эпидемического подъема до 80% в общей структуре обращений к врачу (Тухтаева О.Т., 2017). Одним из наиболее частых специфических осложнений ОРВИ является бронхообструктивный синдром (БОС), который развивается преимущественно у детей первых лет жизни (Симонова О.И. и др., 2015).

БОС – быстро прогрессирующее состояние, приводящее в ряде случаев к развитию тяжелой дыхательной недостаточности (Овсянников Д.Ю., 2014, Самаль Т. и др., 2013). Поэтому наличие простого информативного алгоритма прогнозирования возможности развития тяжелой бронхообструкции, доступного для широкого применения в практическом здравоохранении, будет способствовать повышению качества лечения больных за счет своевременной интенсификации терапии у детей группы высокого риска как на амбулаторном, так и госпитальном этапах оказания медицинской помощи.

Степень разработанности темы исследования

Острая бронхиальная обструкция является весьма актуальной темой, изучаемой как врачами-инфекционистами, так и специалистами педиатрического профиля. Значимость БОС у детей возрастает в связи с его возможной трансформацией в бронхиальную астму, что связано, в первую очередь, с ограничением применения у них методов инструментальной диагностики, и переходом в хроническую обструктивную болезнь легких у взрослых (Федоров И.А. и др., 2017; Zhai J. et al., 2019). Большинство научных исследований последних лет посвящено изучению данной проблемы. В доступной литературе есть немало работ, раскрывающих роль эндо- и экзогенных факторов в развитии острого БОС у детей, разработаны шкалы и алгоритмы диагностики бронхиальной астмы (Дави-

денко Е.В., 2014; Павленко В.А. и др., 2017; Левашева С.В. и др., 2016; Pescatore A.M. et al., 2014). Однако публикаций, посвященных оценке риска развития тяжелых форм БОС у детей на фоне ОРВИ, в доступных источниках найдено не было.

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

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости бронхообструктивного синдрома среди детей, госпитализируемых в детский инфекционный стационар г. Волгограда с направительным диагнозом ОРВИ, и проанализировать клинико-лабораторные особенности в зависимости от тяжести заболевания и возраста пациентов.

2. Изучить этиологическую структуру респираторных вирусных инфекций, осложняющихся бронхообструктивным синдромом, и выявить наиболее значимые патогены тяжелого течения БОС.

3. Установить влияние преморбидного фона и особенностей течения перинатального периода на тяжесть острого бронхообструктивного синдрома при вирусных инфекциях у детей.

4. Оценить частоту возникновения обструктивных состояний при ОРВИ у детей, проживающих в неравнозначных по уровню техногенной нагрузки районах г. Волгограда.

5. Выявить статистически значимые факторы риска тяжелого течения БОС и разработать математическую модель прогнозирования течения заболевания.

Научная новизна исследования

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

ных вирусов в развитии БОС у детей, проживающих в г. Волгограде, а также выявлены наиболее значимые причинные патогены развития тяжелого БОС в различных возрастных группах. Проведено комплексное изучение клинических, лабораторных показателей у детей, переносящих БОС на фоне ОРВИ, и установлены наиболее значимые критерии тяжелого течения заболевания. Проведено изучение частоты госпитализаций в инфекционный стационар детей первых лет жизни с ОРВИ, осложненными обструкцией дыхательных путей в зависимости от места постоянного проживания и показано, что дети из районов города с высокой техногенной нагрузкой чаще развивают обструктивный синдром, требующий лечения в стационаре. Проведен комплексный анализ и систематизация предикторов развития тяжелого БОС, в том числе генеалогических, социальных и биологических факторов, выделены прогностические критерии тяжелого течения БОС.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное автором исследование показало, что особенности преморбидного фона, наследственный аллергологический анамнез, течение перинатального периода, тип вскармливания ребенка на первом году жизни имеют статистически значимую корреляцию с тяжестью бронхообструктивного синдрома у детей. Автором получены убедительные данные о том, что дети, проживающие в районах с высоким уровнем техногенной нагрузки, чаще госпитализируются и

тяжелее переносят обструктивные состояния дыхательных путей, чем их сверстники из модельных чистых районов.

Выявленные автором данные позволили установить прогностические факторы, связанные с высоким риском развития тяжелой бронхообструкции у детей. С использованием метода многофакторной логистической регрессии и анализа А. Вальда определены наиболее значимые из них, на основе которых разработана математическая модель, позволяющая с высокой степенью точности прогнозировать тяжесть течения бронхообструктивного синдрома у детей с ОРВИ. Разработанная на основе полученных данных математическая модель «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» легла в основу компьютерной программы «Прогнозирование БОС», внедренной в практическое здравоохранение.

Теоретические и практические результаты работы были изложены в информационно-методическом письме «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение» для врачей педиатров и инфекционистов.

Методология и методы исследования

Методической основой диссертационного исследования стало использование метода математического моделирования на основе комплексного многофакторного анализа клинических, анамнестических и лабораторных данных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Среди пациентов первых 5 лет жизни, проживающих в г. Волгограде и госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом ОРВИ, синдром бронхообструкции регистрируется с частотой $31,46 \pm 0,59\%$, при этом в $3,87 \pm 0,1\%$ случаев он принимает тяжелое течение.

2. ОРВИ, вызванные респираторно-синцитиальными вирусами, наиболее часто ассоциируются с тяжелой бронхообструкцией, тогда как вирусы парагриппа чаще выделяются у пациентов со среднетяжелым течением.

3. Тяжелое течение БОС статистически чаще регистрируется среди пациентов, проживающих в районах с высоким уровнем техногенного неблагополучия.

4. Основными предикторами риска развития тяжелого БОС являются отягощенный аллергологический анамнез, патология беременности и родов, искусственное вскармливание, проживание в районе с высоким уровнем техногенного неблагополучия.

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

Степень достоверности и апробация результатов

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

родной научно-практической конференции ТГМУ им. Абу али Ибни Сино (68-ая годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» (Душанбе, 2020).

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе дисциплины «Инфекционные болезни у детей» для студентов ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, а также опубликованы в учебно-методическом пособии «Острые респираторные вирусные инфекции у детей» (2016).

На основании полученных данных разработана и внедрена в лечебные учреждения г. Волгограда программа для ЭВМ «Прогнозирование БОС». Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021613927 от 16 марта 2021 г.).

Авторами составлено и внедрено в практическое здравоохранение г. Волгограда информационно-методическое письмо «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение», размещенное в открытом доступе на официальном сайте ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» (URL: <http://водкб34.рф/методические-указания/>).

Связь работы с планом научных исследований

Диссертационное исследование осуществлено в соответствии с планом НИОКТР ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «Клинико-эпидемиологические особенности инфекций дыхательных путей у детей в возрастном аспекте» (номер государственной регистрации 121060100079-9).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации для изложения основных результатов кандидат-

ских и докторских диссертаций, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе SCOPUS, и 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было выполнено на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России в 2016-2020 гг. Клиническим центром исследования являлось ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», инфекционный стационар (ГБУЗ ВОДКБ) (главный врач С.А. Емельянова).

Дизайн исследования: простое открытое клиническое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах. Исследование проведено по типу поперечного среза. Метод выборки – сплошной (по мере поступления в стационар).

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

Критерии исключения из исследования: возраст детей младше 1 месяца и старше 5 лет; наличие клинико-лабораторных признаков БОС легкой степени тяжести при

ОРВИ; наличие верифицированного диагноза «Бронхиальная астма»; дети, имеющие врожденные дефекты иммунитета, анатомические дефекты развития бронхолегочной системы, врожденные нарушения элиминирующих функций слизистых оболочек (муковисцедоз, дефицит альфа-1 антитрипсина и др.); положительные тесты на *Mycoplasma spp.* и/или *Chlamidia spp.*; дети, имеющие высокий индекс предрасположенности к астме (API – Asthma Predictive Index); пациенты, у которых бронхообструкция развивалась на фоне первичных пневмоний (в виду сложности диагностики типа дыхательной недостаточности); отказ от включения в исследование (отсутствии информированного согласия законных представителей пациента).

Критерии не включения в исследования: дети социальные сироты; дети, участвующие в других исследованиях.

Для решения поставленных задач в течение отчетного периода было обследовано 386 детей, отвечающих критериям включения. Были сформированы 2 группы наблюдения в зависимости от тяжести течения БОС. Основную группу (I) составили 94 ребенка с клиникой тяжелого течения БОС, а группу сравнения (II) – 292 пациента с БОС средней степени тяжести. Тяжесть БОС определяли согласно критериям, установленным А.А. Барановым с соавторами (2015).

Для оценки частоты встречаемости БОС у детей было проведено ретроспективное изучение сведений о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих помощь в стационарных условиях (ГБУЗ ВОДКБ) за период 2013–2019 гг. (форма №14). Кроме того были проанализированы ежегодные информационные бюллетени Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области «Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения г. Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга» за тот же период.

Определение наиболее значимых факторов риска развития тяжелого БОС у детей проводилось путем сбора анам-

неза жизни пациентов на основе устного опроса их родителей, а также изучения карт историй развития ребенка (форма № 112/у). Вся информация заносилась в электронную базу данных.

Всем наблюдаемым пациентам проводились общеклинические исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты, при наличии показаний рентгенографию органов грудной клетки, а также консультацию узких специалистов (оториноларинголога, пульмонолога). Этиологическую диагностику ОРВИ осуществляли методом мультиплексной ПЦР в мазках из носа и ротоглотки больных. Исключение микоплазменной или хламидийной этиологии заболевания проводилось определением титра антител класса IgM и IgG методом ИФА сыворотки крови (вирусологическая лаборатория Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии Волгоградской области»).

Для решения четвертой задачи был проведен ретроспективный анализ 2318 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у) детей, проходивших лечение в ГБУЗ ВОДКБ с клиникой обструктивной дыхательной недостаточности в течение 2013–2018 гг. Была сформирована выборка, включающая 736 медицинских карт детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, постоянно (в течение всей жизни) проживающих на территории одной из модельных зон города. Разбивку территории г. Волгограда по модельным зонам осуществляли в соответствии с рекомендациями экологов Волгоградской области (Крамарь О.В., Латышевская Н.И., Климова Т.Н., 2011; Кириллов С.Н., Половинкина Ю.С., 2011). Согласно этим рекомендациям в г. Волгограде выделяют три модельные зоны – северную, южную и центральную.

Для статистической обработки полученных данных использовались пакеты статистических программ: Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 22.0. За статистически зна-

чимый уровень вероятности принимали $p < 0,05$. Применяли общепринятые методы оценки параметрических и непараметрических данных (критерий Шапиро-Уилка, t-критерия Стьюдента, критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскелла-Уоллиса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Для оценки роли факторов риска в формировании БОС составлялась таблица сопряженности и вычислялся показатель отношения шансов. Для статистически значимых факторов риска производилось вычисление диагностических критериев (ДК) и определялась их информативность (J), которые далее были конвертированы в балльную шкалу по методу З.К. Трушинского (1978).

В качестве инструмента оценки диагностической способности разработанной модели был применен метод логистической регрессии (ROC-анализ) и показатель AUC – Area Under Curve.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Первым этапом нашей работы была оценка уровня заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения г. Волгограда за период с 2013 г. по 2019 г. Было установлено, что они составляли в среднем $69,78 \pm 0,64\%$ в структуре впервые выявленной патологии.

При анализе динамики госпитализаций детей с болезнями органов дыхания было показано, что БОС диагностировался с частотой $31,46 \pm 0,59\%$ у пациентов с диагнозом ОРВИ. При этом на долю таких пациентов в 2013 г. приходилось 29,7%, в 2014 г. – 32,8%, в 2015 г. – 29,0%, в 2016 г. – 33,2%, в 2017 г. – 32,3%, в 2018 г. – 31,4% и в 2019 г. – 31,8%. Количество детей, требующих неотложных мероприятий с целью его купирования, ежегодно увеличивалось, составляя в 2013 г. – 3,5%, в 2014 г. – 3,9%, в 2015 г. – 3,6%, в 2016 г. – 3,8%, в 2017 г. – 4,1%, в 2018 г. – 4,2% и в 2019 г. – 4,0%.

Анализ групп сравнения показал, что БОС чаще диагностировался у мальчиков (соотношение мальчики/девочки составляло 2:1). При анализе гендерного состава статистиче-

ских различий выявлено не было (значение критерия $\chi^2=2,319$, $p=0,124$). При оценке возрастного распределения детей групп сравнения установлено, что средний возраст детей I группы был $17,82\pm 1,85$ месяцев [Me – 9,0 мес., ДИ 95% 14,15–21,48 мес.]. В контрольной группе средний возраст детей составил $14,49\pm 0,85$ мес. (Me – 7,0 мес., ДИ 95% 12,82–16,17 мес.), что не имело статистических различий ($\chi^2=3,19$, $p=0,074$). Таким образом, группы сравнения были сопоставимы как по полу, так и по возрасту, что позволило считать выборку репрезентативной и проводить дальнейший анализ полученных результатов.

При оценке лабораторных показателей нами не было установлено статистически значимых различий по основным параметрам. У детей с тяжелым течением БОС чаще регистрировали снижение гемоглобина, увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов (43,6%, 24,5% и 83,0% наблюдений соответственно), против 9,6%, 12,0% и 70,2% наблюдений соответственно ($p<0,05$). Однако средние показатели изучаемых признаков укладывались в референсные значения возрастной нормы.

Этиологию ОРВИ, осложненных БОС, удалось верифицировать у 341 пациента в 88,3% случаев: у 90,4% пациентов I группы и 87,7% детей II группы. Было установлено, что в этиологической структуре БОС у детей преобладающую роль играли риновирусы (30,5%), респираторно-синцитиальные вирусы (28,7%) и вирусы парагриппа (12,3%). Тогда как вирусы гриппа (4,7%), бокавирусы (5,6%), метапневмовирусы (6,5%), аденовирусы (3,8%), сезонные коронавирусы (1,4%), а также сочетание данных возбудителей (6,5%) регистрировались значительно реже.

У детей с тяжелым течением БОС статистически чаще выделяли респираторно-синцитиальные вирусы (значение критерия χ^2 между группами составило 12,094, $p<0,001$), тогда как в контрольной группе вирусы парагриппа (значение критерия χ^2 между группами составило 6,073, $p=0,014$). Ста-

статистических различий по частоте выделения других вирусов у пациентов групп сравнения установлено не было.

Для решения четвертой задачи был проведен ретроспективный анализ 736 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у) детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, проходивших лечение в инфекционном стационаре ГБУЗ ВОДКБ с клиникой обструктивной дыхательной недостаточности в течение 2013–2018 гг. и постоянно проживающих на территории одного из модельных зон города. Все наблюдаемые дети были разделены на 3 группы: I – пациенты, проживающие на территории условно чистой центральной модельной зоны (228 человек, 31,0%), II – северной (205 ребенка, 27,9%) и III – южной части города (303 пациента, 41,1% соответственно).

Нами проведена оценка тяжести БОС у наблюдаемых пациентов. Было установлено, что тяжелое течение БОС статистически чаще отмечалось среди детей, проживающих в неблагоприятной северной и южной зоне наблюдения (77 пациентов основной группы, 81,9%) по сравнению с условно чистой центральной модельной зоной (153 ребенка, 52,4%) [ОШ = 4,12, ДИ 95% 2,32–7,3] ($p < 0,001$). Эти дети чаще требовали проведения интенсивной терапии (76 человек, 49,7% против 16 пациентов, 10,4%) ($\chi^2 = 39,66$, $p < 0,001$). Построенная модель с использованием метода логистической регрессии подтвердила полученные результаты: тяжесть течения БОС зависела от техногенной нагрузки места проживания ($\chi^2 = 60,08$, $p < 0,001$).

Для выявления влияния особенностей преморбидного фона и течения перинатального периода на тяжесть БОС нами было изучено и проанализировано 34 различных параметра. Полученные данные не подвергались статистической обработке в случае, если данный признак встречался в обеих группах наблюдения очень редко или очень часто. Были выявлены предикторы, имеющие высокие показатели отношения шансов при возникновении тяжелого течения заболевания (табл. 1).

Таблица 1 – Статистически значимые факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения БОС у детей

Характеристика	Основная группа (тяжелое течение БОС) n=94	Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n=292	Значение р-критерия, отношение шансов (ОШ), доверительный интервал ОШ
Генеалогический анамнез			
Дети, матери которых имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям	35 (37,2%)	41 (14,0%)	p<0,001, ОШ=4,37, [2,17;8,79]
Дети, отцы которых имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям	11 (11,7%)	15 (5,1%)	p=0,028, ОШ= 2,45, [1,08;5,53]
Всего детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом	42 (44,7%)	47 (16,1%)	p<0,001, ОШ=4,21, [2,52;7,03]
Отсутствие аллергических заболеваний у обоих родителей	52 (55,3%)	245 (83,9%)	p<0,001, ОШ=0,24, [0,14;0,4]
Социальный анамнез			
Курение матери во время беременности	13 (13,8%)	10 (3,4%)	p<0,001, ОШ=4,53, [1,91;10,7]
Аntenатальный период			
Угроза прерывания беременности	45 (47,9%)	63 (21,6%)	p<0,001, ОШ=3,34, [2,04;5,47]
Гипоксия плода	28 (29,8%)	38 (13,0%)	p<0,001, ОШ=2,84, [1,62;4,96]
ОРВИ во время беременности	46 (48,9%)	52 (17,8%)	p<0,001, ОШ=4,42, [2,67;7,33]

Интранатальный период			
Преждевременные роды	27 (28,7%)	33 (11,3%)	p<0,001, ОШ=3,16, [1,78;5,63]
Кесарево сечение	32 (34,0%)	45 (15,4%)	p<0,001, ОШ=2,83, [1,66;4,82]
Естественные роды	62 (66,0%)	247 (84,6%)	p<0,001, ОШ=0,35, [0,21;0,6]
Масса тела при рождении менее 3000 г	34 (36,2%)	58 (19,8%)	p=0,002, ОШ=2,29, [1,37;3,81]
Всего патологий беременности и родов	51 (54,3%)	73 (25,0%)	p<0,001, ОШ=3,56, [2,19;5,78]
Отсутствие осложнений беременности и родов	43 (45,7%)	219 (75,0%)	p<0,001, ОШ=0,28, [0,17;0,46]
Характер вскармливания			
Грудное вскармливание	32 (34,0%)	204 (69,9%)	p<0,001, ОШ=0,22, [0,14;0,37]
Искусственное вскармливание	41 (43,6%)	37 (12,7%)	p<0,001, ОШ=5,33, [3,12;9,11]
Отягощенный аллергологический анамнез			
Атопический дерматит	17 (18,1%)	29 (9,9%)	p=0,034, ОШ=2,0, [1,05;3,84]
Пищевая аллергия	31 (33,0%)	49 (16,8%)	p<0,001, ОШ=2,44, [1,44;4,14]
Всего детей с аллергическими заболеваниями	49 (52,1%)	68 (23,3%)	p<0,001, ОШ=3,59, [2,2;5,84]
Отсутствие аллергических заболеваний	45 (47,9%)	224 (76,7%)	p<0,001, ОШ=0,28, [0,17;0,45]

Статистическая обработка не показала связи между тяжестью течения БОС и такими признаками, как наличие отягощенного аллергологического анамнеза у обоих родителей одновременно ($p=0,584$, ОШ=1,4), соматических заболеваний у матери ($p=0,724$, ОШ=1,09), токсикоза беременных ($p=0,054$, ОШ=1,68), многоводия ($p=0,11$, ОШ=1,72), затяжного характера родов ($p=0,76$, ОШ=1,14), стремительных родов ($p=0,121$, ОШ=2,42), слабости родовой деятельности ($p=0,511$, ОШ=1,26), массы тела ребенка при рождении более 4000 г ($p=0,625$, ОШ=1,2), возраст матери младше 18 или старше 35 лет ($p=0,492$, ОШ=0,77), курение отца ($p=0,636$, ОШ=0,89), смешанный характер вскармливания ($p=0,292$, ОШ=1,4), наличие лекарственной аллергии у ребенка ($p=0,683$, ОШ=1,18).

Таким образом, были выделены наиболее значимые предикторы тяжелого течения синдрома, с использованием которых была разработана диагностическая шкала (табл. 2).

Таблица 2 – Шкала «Прогнозирование тяжести течения БОС при ОРВИ у детей»

№ п/п	Признак	Наличие признака	J	ДК
1.	Отягощенный семейный аллергический	да	0,634	+4,5
		нет	0,259	-2
2.	Угроза прерывания беременности	да	0,455	+3,5
		нет	0,233	-2
3.	Хроническая гипоксия плода	да	0,303	+3,5
		нет	0,078	-1
4.	ОРВИ во время беременности	да	0,682	+4,5
		нет	0,321	-2
5.	Курение матери во время беременности	да	0,316	+6
		нет	0,026	-0,5
6.	Преждевременные роды	да	0,352	+4
		нет	0,083	-1

7.	Роды	естественные	0,1	-1
		кесарево сечение	0,264	+3
8.	Тип вскармливания на первом году жизни	грудное	0,562	-3
		искусственное	0,828	+5,5
9.	Аллергические заболевания у ребенка	да	0,503	+3,5
		нет	0,294	-2
10.	Проживание на территории с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха	да	0,286	+2
		нет	0,619	-4

Примечание: ДК – диагностический коэффициент; J – информативность признака; сумма баллов от -18,5 до -13 – благоприятный прогноз, развитие тяжелого течения БОС при ОРВИ у ребенка маловероятно (<5%); сумма баллов от -13 до +13 прогнозирование тяжести течения БОС затруднено, необходим контроль; при сумме баллов более +13 с вероятностью 95% можно прогнозировать тяжелое течение БОС при ОРВИ у ребенка.

На основании полученных данных была создана программа для ЭВМ «Прогнозирование БОС». Проведенная оценка надежности модели показала, что она характеризуется 87,9% чувствительностью и 90,2% специфичностью. Качество полученной математической модели было оценено в ROC-анализе как отличное: площадь под ROC-кривой ROC-AUC составила 0,901, ДИ 95% 0,83 – 0,98 ($p < 0,001$) (рис. 1).

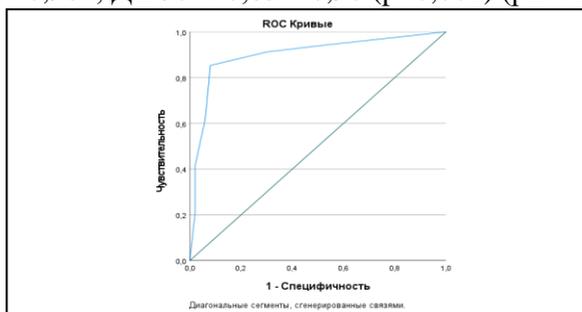


Рисунок 1 – ROC-кривая.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди пациентов, госпитализированных в детский инфекционный стационар г. Волгограда с диагнозом ОРВИ, бронхообструктивные состояния встречаются с высокой частотой, составляя в среднем $31,46 \pm 0,59\%$, при этом в $3,87 \pm 0,1\%$ случаев бронхообструктивный синдром принимает тяжелое течение.

2. Показано, что максимальная частота регистрации тяжелого течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях отмечается у детей первого года жизни, значительно реже – у детей в возрасте от 3 до 5 лет, при этом мальчики болеют в 2 раза чаще по сравнению с девочками.

3. Определено, что основным этиологическим фактором развития бронхообструктивного синдрома у детей являются респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и вирусы парагриппа. Тяжесть бронхообструктивного синдрома коррелирует с этиологией острых респираторных вирусных инфекций: респираторно-синцитиальный вирус утяжеляет течение заболевания, а вирусы парагриппа чаще вызывают среднетяжелое течение.

4. Доказано, что у детей, проживающих в районах города с высоким уровнем техногенной нагрузки, чаще развивается бронхообструктивный синдром с тяжелым течением, требующим проведения интенсивной терапии, по сравнению с пациентами из условно чистого района ($p < 0,001$).

5. С использованием комплексного математического метода определены основные предикторы тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей. К ним относятся: отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез; патология течения беременности и родов (угроза прерывания, ОРВИ, курение матери во время беременности, гипоксия плода, преждевременные роды, роды путем кесарева сечения); искусственное вскармливание на первом году жизни; аллергические заболевания у ребенка; проживание в районах города с высоким уровнем техногенной нагрузки.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать использовать метод «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» для ранней диагностики тяжелого течения у детей в специализированных стационарах, оказывающих помощь детям с инфекционными заболеваниями, и в качестве скрининг-метода возможного развития тяжелого течения БОС в детских поликлиниках города Волгограда и области.

2. Рекомендовать осуществлять непрерывный мониторинг с проведением лечения в соответствии с информационно-методическим письмом «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение» в случае отнесения ребенка к группе высокого риска по тяжелому БОС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Оценка влияния перинатальных факторов риска и преморбидного фона на предрасположенность детей к острым респираторным заболеваниям в дошкольном периоде жизни / Ю. О. Хлынина, Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина** [и др.] – Текст : непосредственный // **Волгоградский научно-медицинский журнал**. – 2014. – № 3 (43). – С. 25-28.

2. Невинский, А. Б. Современные подходы к лечению и диагностике обструктивных бронхитов у детей / А. Б. Невинский, Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // **Лекарственный вестник**. – 2015. – Т. 9, № 3 (59). – С. 46-49.

3. Невинский, А. Б. Состояние проблемы острых респираторных заболеваний в г. Волгограде / А. Б. Невинский, **Т. Ю. Ларина**.

– Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – Волгоград, 2015. – С. 267-268.

4. **Ларина, Т. Ю.** Этиологическая и возрастная структура острых респираторных вирусных инфекций в развитии тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей, проживающих в г. Волгограде и Волгоградской области / Т. Ю. Ларина, А. Б. Невинский. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ. – Волгоград, 2015. – С. 264-265.

5. Крамарь, Л. В. Лечение острых респираторных вирусных инфекций, осложненных бронхообструктивным синдромом у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // **Волгоградский научно-медицинский журнал**. – 2016. – №2 (50). – С. 43-45.

6. Крамарь, Л. В. Оптимизация протокола лечения острого стенозирующего ларингита у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // **Детские инфекции**. – 2016. – №4 (15). – С. 54-56.

7. Острые респираторные вирусные инфекции у детей [Текст] : учеб.-метод. пособие, для спец. 060103 - Педиатрия / Крамарь Л. В., Невинский А. Б., Хлынина Ю. О. и др. ; ВолгГМУ Минздрава РФ ; [сост. : Л. В. Крамарь, А. Б. Невинский, Ю. О. Хлынина, **Т. Ю. Ларина**]. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 64, [4] с. : табл.

8. **Ларина, Т. Ю.** Этиология острых респираторных вирусных инфекций, осложненных бронхообструктивным синдромом у детей / Т. Ю. Ларина. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : материалы 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием. – Волгоград, 2016. – С. 225.

9. Арова, А. А. Диагностика, этиотропное и патогенетическое лечение острых респираторных вирусных инфекций у детей / А. А. Арова, Л. В. Крамарь, А. Б. Невинский, **Т. Ю. Ларина**. – Текст :

непосредственный // Лекарственный вестник. – 2018.– Т. 12, № 4 (72). – С. 48-56.

10. **Ларина, Т. Ю.** Роль респираторно-синцитиальных вирусов и риновирусов в развитии бронхообструктивного синдрома у детей / Т. Ю. Ларина. – Текст : непосредственный // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – №1. – С. 416-421.

11. Крамарь, Л. В. Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на частоту возникновения обструктивных состояний при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**, Д. Ю. Морозова. - DOI 10.17513/spno.29210. – Текст : электронный // **Современные проблемы науки и образования** : электронный научный журнал. – 2019. – №5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29210>. – Дата публикации 14.10.2019.

12. Крамарь, Л. В. Влияние экологических факторов на частоту возникновения обструктивных состояний при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**, Д. Ю. Морозова. - Текст : непосредственный // **Вестник Волгоградского государственного медицинского университета**. – 2019. – №3 (71). – С. 102-105.

13. Крамарь, Л. В. Особенности общего анализа крови у детей раннего возраста с рецидивирующим течением бронхиальной обструкции / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. -Текст : непосредственный // **Детские инфекции**. – 2019. – Т. 18, № S. – С. 101-102.

14. **Ларина, Т. Ю.** Тяжелое течение бронхообструктивных состояний при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Т. Ю. Ларина. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: материалы 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – Волгоград, 2019. – С. 321-322.

15. Хлынина, Ю. О. Респираторно-синцитиальная инфекция у детей / Ю. О. Хлынина, А. А. Арова, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 2 (78). – С. 53-57.

16. Крамарь, Л. В. Анатомо-физиологические особенности дыхательной системы и острая бронхиальная обструкция у детей первых лет жизни / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // Дыхательная система : монотематический сборник лек-

ций ученых ВолгГМУ / под ред. Стаценко М. Е. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2020. – С. 179-187.

17. Kramar, L.V. Using the mathematical modeling method for forecasting severe bronchial obstruction syndrome with ARVI in children / L.V. Kramar, **Т. Ю. Ларина**. - DOI 10.1007/978-3-030-63322-6_50 – Текст : непосредственный // **Software Engineering Perspectives in Intelligent Systems**. – 2020. – Vol. 1. – P. 606-614. (Online ISBN 978-3-030-63322-6) (**SCOPUS**).

18. Крамарь, Л. В. Рецидивирующее течение бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – Текст : непосредственный // **Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования : материалы международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абу али Ибни Сино (68-ая годовичная) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)»**. – Душанбе, 2020. – С. 328-329.

19. Крамарь, Л. В. Острые респираторные вирусные инфекции, осложненные тяжелым обструктивным синдромом: клинколабораторная характеристика / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**. – DOI 10.17513/spno.30540. – Текст : электронный // **Современные проблемы науки и образования**: электронный научный журнал. – 2021. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30540>. – Дата публикации 21.02.2021.

20. Факторы риска, определяющие тяжесть бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина**, Н. В. Малюжинская. – Текст : непосредственный // **Детские инфекции**. – 2021. – Т. 20, № 2 (75). – С. 22-26.

21. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021613927** Российская Федерация. Прогнозирование БОС / Л. В. Крамарь, **Т. Ю. Ларина** // заявитель и правообладатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – № 2021611114 ; заявл. 02.02.2021 ; опубл. 16.03.2021. – 1 с.

ЛАРИНА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ
РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано к печати . Формат 60x84/16. Бум. офс.
Гарнитура Times. Усл. печ. л. 1,4. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ №

Научное издательство ВГСПУ «Перемена»
Типография Научного издательства ВГСПУ «Перемена»
400005, Волгоград, пр. им. В. И. Ленина, 27