

На правах рукописи

ГОЛОБОРОДЬКО
Константин Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ
ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург—2017

Работа выполнена на кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **ЦАРЬКОВА Софья Анатольевна**

Официальные оппоненты:

МАЛАХОВ Александр Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

СКАЧКОВА Маргарита Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита состоится «25» апреля 2017 г в « » часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ по адресу: 620000, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ www.usma.ru, а также на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации www.vak.ed.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета Д 208.102.02
доктор медицинских наук, профессор

ГРИШИНА
Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Внебольничная пневмония (ВП) у детей является одной из актуальных проблем педиатрии. Заболеваемость ВП остаётся высокой — от 5 до 17 человек на 1000 детей в возрасте от 1 мес. до 15 лет (Внебольничная пневмония у детей: распространённость, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа, 2015).

Обращает на себя внимание высокий уровень заболеваемости и летальности у новорождённых и детей первых лет жизни с ВП. Анализ возрастной структуры детей, умерших от пневмонии, показал, что 96,1% всех летальных случаев приходится на ранний возраст, а максимальное число неблагоприятных исходов (102 случая на 100 тыс. детского населения) отмечается от одного до 12 мес. жизни (Геппе Н.А., Малахов И.Б. 2014). Показано, что основными предотвратимыми причинами летальных исходов при ВП являются поздняя верификация диагноза и, в связи с этим, позднее начало этиотропной терапии (WHO, 1995).

Вместе с тем, ранняя диагностика ВП у детей первого года жизни представляется серьёзной проблемой, что определяется особенностями поражения лёгочной паренхимы, которое редко бывает изолированным при данном заболевании и, как правило, развивается на фоне бронхита (Рамазанова Л.А. 2013, Vamba M., Jozaki K., Sugaya N., Crawford S 2006). Кроме того, объективная оценка функции лёгких у детей первого года жизни крайне затруднена из-за отсутствия эффективных функциональных методов исследования в данной возрастной группе (Мазур Л. И., Кулагина В. В., Черкасова С. В. 2010, Vigushin, D 2014).

Особую сложность в диагностике ВП испытывают врачи амбулаторного звена и скорой медицинской помощи. Дефицит времени, ограниченность объёма исследования на догоспитальном этапе нередко приводят к поздней диагностике и позднему началу антибактериальной терапии заболевания (Кондратова И. Ю. 2009), особенно в группе детей первого года жизни, составляющих значительную долю в возрастной структуре летальности при данном заболевании (Зелинская Д. И 2013). Вместе с тем, ранняя диагностика, а значит, своевременное назначение антибактериальных препаратов при ВП во многом обуславливает благоприятный прогноз заболевания (Геппе Н.А., Скачкова М.А. 2015).

Для прогноза течения ВП большое значение имеет выделение критериев тяжести болезни, что определяет место лечения ребёнка, необходимость неотложной терапии и срочность госпитализации (Зильбер Э.К., 2009, Almirall J 2013). Поиск дополнительных критериев оценки тяжести ВП у детей первого года жизни на ранних сроках развития болезни позволит наиболее точно определить маршрутизацию пациента.

В соответствии с государственной программой развития здравоохранения до 2020 г., предусматривающей снижение младенческой смертности с 7,8‰ в

2016 г. до 6,4% в 2020 г., остаются актуальными поиски критериев прогнозирования течения и неблагоприятного исхода ВП у детей первого года жизни.

Таким образом, ВП у детей первого года жизни требует пристального внимания в отношении совершенствования ранней диагностики заболевания с объективизацией аускультативной картины, поиска критериев прогнозирования течения болезни и уточнения факторов риска неблагоприятного исхода доступных для врача первичного звена.

Цель работы

На основании комплексного анализа клинико-лабораторных данных разработать дорентгенологические критерии верификации внебольничной пневмонии у детей первого года жизни для улучшения ранней диагностики заболевания на догоспитальном этапе и снижения риска неблагоприятных исходов.

Задачи исследования:

1. Установить факторы риска развития и диагностическую значимость клинических симптомов внебольничной пневмонии у детей первого года жизни.
2. Определить факторы риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии у детей первого года жизни
3. На основе анализа установленных факторов риска создать математические модели дорентгенологической диагностики и прогноза течения заболевания внебольничной пневмонии у детей первого года жизни.
4. Провести сравнительный анализ клинических симптомов внебольничной пневмонии у детей первого года жизни и пациентов в возрасте 1-3-х лет.
5. Изучить состояние бронхиальной проходимости при внебольничной пневмонии у детей первого года жизни.

Научная новизна

Впервые в результате комплексного клинического, лабораторного и функционального исследования у детей первого года жизни с ВП:

- дополнены и уточнены значимые прогностические факторы риска развития и неблагоприятного исхода ВП;
- на основе анализа полученных прогностических факторов разработаны математические модели дорентгенологической диагностики и прогноза течения внебольничной пневмонии у детей первого года жизни
- установлены клинические особенности ВП у детей первого года жизни в сравнении с детьми в возрасте 1-3 лет, характеризующиеся преобладанием бронхообструктивного синдрома в остром периоде ВП (57%);

- доказано, что у недоношенных детей первого года жизни с ВП и БЛД в стадии ремиссии формируется «скрытый», клинически не выявляемый, бронхообструктивный синдром (БОС) с характерными изменениями при компьютерном бронхофонографическом исследовании (КБФГ).

Практическая значимость

В результате исследования среди известных факторов риска развития ВП у детей первого года жизни установлены наиболее значимые анамнестические факторы (проживание в неблагоприятных социально-бытовых условиях, отягощённый преморбидный фон — недоношенность и перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) гипоксически-ишемического генеза). Среди объективных данных, с наибольшей вероятностью, о наличии ВП у ребёнка первого года жизни с респираторными симптомами, в первые три дня болезни свидетельствуют: бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, локальные мелкопузырчатые хрипы, характерными жалобами являются: отказ от еды и сухой кашель.

Определение уровня сатурации кислорода, легко осуществляемое на догоспитальном этапе, учет возраста ребенка и частоты дыхания значимо дополняют респираторную клиническую симптоматику и повышают точность раннего прогнозирования наличия пневмонии у детей первого года жизни.

На основании анализа изученных факторов риска у детей первого года жизни создана математическая модель вероятности дорентгенологического диагноза ВП, что даёт основания при решающем правиле $Y \geq 0,5$ — прогнозировать наличие ВП. Эффективность математической модели вероятности диагноза составила 99,3 %. Диагностическая информативность полученной модели, оцененная методом бинарной логистической регрессии с графическим отображением данных в виде ROC-кривой, составила 0,97 (95% ДИ 0,000-1,000).

В работе установлено, что проживание в неблагоприятных социально-бытовых условиях, недоношенность, БЛД, инвазивная вентиляция лёгких в анамнезе, а также акроцианоз, нарушение сознания, втяжение межреберий при объективном обследовании и двухстороннее поражение лёгких являются существенными отягощающими факторами тяжести заболевания и возможности развития летального исхода при ВП у детей первого года жизни.

На основании анализа полученных прогностических факторов создана математическая модель прогноза течения ВП, которая даёт основание при решающем правиле $Y \leq 1,5$ прогнозировать среднетяжелую форму ВП, при Y в интервале от 1,5 до 2,5 — тяжёлую форму болезни, при $Y \geq 2,5$ — летальный исход, что требует экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и немедленного назначения адекватной антибактериальной терапии. Эффективность математической модели прогноза формы тяжести и исхода ВП составила 96,4%.

Результаты исследования показали, что у 57% детей первого года жизни ВП сопровождается клиническими проявлениями БОС. КБФГ обследование детей с ВП позволяет выявить признаки «скрытого», клинически не определяемого, БОС, формирование которого зависит от наличия в анамнезе недоношенности и БЛД, что требует расширения использования бронхолитических препаратов у детей первого года жизни с ВП в медикаментозной коррекции кашля.

Положения, выносимые на защиту

1. Достоверными дорентгенологическими критериями диагноза ВП у детей первого года являются: отягощённый преморбидный фон (недоношенность и ППЦНС гипоксически-ишемического генеза), проживание в неблагоприятных социально-бытовых условиях, бледность кожных покровов, цианоз носогубного треугольника, нарушение сознания, отказ от еды, сухой характер кашля, локальные мелкопузырчатые хрипы. Математическая модель, разработанная на основе регрессионного анализа изученных показателей, позволяет дать количественную оценку вероятности диагноза ВП (значение Y). При решающем правиле $Y \geq 0,5$ — у ребенка с респираторными симптомами прогнозируется наличие ВП с вероятностью 99,3%.
2. Достоверными факторами риска неблагоприятного исхода ВП у детей первого года жизни являются: недоношенность, гидроцефалия, респираторный дистресс синдром, инвазивная вентиляция лёгких в анамнезе, акроцианоз, изменение сознания, втяжение межреберий, двухстороннее поражение лёгких, проживание в неблагоприятных социально-бытовых условиях. Математическая модель, разработанная на основе регрессионного анализа изученных показателей, позволяет дать количественную оценку прогноза формы тяжести и прогноза выживаемости ВП (значение Y). При решающем правиле $Y \leq 1,5$ прогнозируется среднетяжёлая форма ВП, при Y в интервале от 1,5 до 2,5 — тяжёлая форма болезни, при $Y \geq 2,5$ — прогноз неблагоприятный с вероятностью 95,4%.
3. У 57% детей первого года жизни среднетяжёлая ВП сопровождается развитием БОС. У недоношенных детей с ВП и БЛД в стадии ремиссии имеет место «скрытый», клинически не выявляемый БОС с характерными изменениями на КБФГ.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведены: аналитический сбор отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, составление программы исследования и разработка регистрационных карт больных ВП, работа с архивными медицинскими документами, аналитическое исследование медицинских карт амбулаторного и стационарного больного, клиническое об-

следование пациентов, компьютерное бронхофонографическое исследование, статистическая обработка и анализ результатов исследования.

Апробация работы

Материалы исследования доложены и обсуждены на ежегодном Съезде пульмонологов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2013), Евразийском конгрессе «Медицина, фармация и общественное здоровье» с международным участием (г. Екатеринбург, 2013), Третьем конгрессе педиатров Урала (г. Екатеринбург, 2014), Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2012, 2013, 2014), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 2013, 2014, 2015), Первом Уральском съезде специалистов респираторной медицины к 85-летию УНИИФ (г. Екатеринбург, 2016), на заседании кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

Внедрение результатов в практику

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 3 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ; результаты исследования включены в клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у детей» (г. Екатеринбург, 2015 г.), образовательные программы специалитета и дополнительные образовательные программы по специальности Педиатрия ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и практическую работу ГБУЗ СО ОДКБ №1, МАУ ДГКБ №11, МБУ ССМП.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из 4-х глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, собственные результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, списка литературы (102 отечественных и 122 зарубежных авторов). Работа иллюстрирована 21 таблицами, 12 рисунком, содержит приложения и клинические примеры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе педиатрического отделения МБУ «Станция скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса» (ССМП) (главный врач — И.Б. Пушкарёв), МАУ ДГКБ № 11 (главный врач — О.Ю. Аверьянов) и ГБУЗ СО ОДКБ № 1 (главный врач — С.Р. Беломестнов) г. Екатеринбурга. Для достижения цели, поставленной в работе, проведено контролируемое открытое ретроспективно-перспективное исследование.

На этапе ретроспективного исследования решались задачи установления факторов риска возникновения и неблагоприятного исхода ВП у

детей первого года жизни и создания математических моделей ранней диагностики и прогноза течения заболевания. Изучаемым материалом послужили истории болезни 62 детей в возрасте от одного месяца до одного года, госпитализированных в стационарные отделения больниц г. Екатеринбурга в 2005-2009 гг. (распределение групп и критерии включения представлены в таблице 1).

Таблица 1

Распределение групп на ретроспективном этапе исследования

Группы Исследования	Число историй болезни	Возраст (мес.) $M \pm m$	Критерии включения
Неблагоприятный исход течения ВП			
Умершие дети	17	$2,94 \pm 0,55$	Диагноз ВП как основная причина смерти
Благоприятный исход течения ВП			
Дети с тяжёлой ВП	15	$4,93 \pm 0,78$	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП
Дети с ВП средней степени тяжести	15	$8,67 \pm 0,80$	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП
Итого	47		
Контрольная группа			
Дети с респираторными симптомами (ОРВИ)	15	$4,07 \pm 0,47$	Рентгенологически данных за ВП не установлено
Итого	62		

Во всех группах проводился анализ анамнестических сведений, физикальных, лабораторных и инструментальных данных, доступных для оценки на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи. При анализе анамнестических данных обращали внимание на социальный статус родителей пациентов, наличие фоновой патологии, сроки госпитализации от начала болезни.

В описании объективного статуса, наряду с другими, учитывали признаки, которые в литературе представлены как факторы риска неблагоприятного исхода ВП (уровень сознания, температура тела, ЧДД, ЧСС, объем поражения лёгочной ткани, лабораторные данные: уровень гемоглобина и лейкоцитов крови, CO_2 , $SatO_2$). Из исследования *исключались* истории болезни новорождённых детей и детей старше одного года с ВП.

Перспективный этап работы включал три раздела. Распределение групп на проспективном этапе исследования и критерии включения представлены в таблице 2. Общим критерием включения для всех групп пациентов данного этапа исследования являлась длительность заболевания не более 3-х дней.

Распределение групп на проспективном этапе исследования

Группы исследования	Число детей	Возраст (мес.) $M \pm m$	Критерии включения	
<i>Раздел 1. Оценка эффективности полученных математических моделей для ранней диагностики, оценки тяжести и прогноза течения ВП у детей первого года жизни</i>				
Дети с подозрением на ВП на этапе СМП.	44	5,67±0,43	Повод вызова СМП 25Е и 32Е (повышение температуры тела, кашель, одышка, затруднённое дыхание, вялость, длительный плач).	
Дети с подозрением на ОРВИ на этапе СМП.	103	5,44±0,81		
Итого	147			
<i>Раздел 2. Сравнительная характеристика клинических симптомов ВП у детей в возрасте 1 мес.–1 год и в возрасте 1-3 года</i>				
Дети с ВП в возрасте от 1 мес. до 1 года.	30	5,57±0,54	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП.	
Дети с ВП в возрасте 1-3 года.	30	22,2±1,25		
Итого	60			
<i>Раздел 3. Оценка показателей АКРД при КБФГ исследовании у детей первого года жизни с ВП.</i>				
Дети с ВП доношенные.	42	5,8±0,43	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП, благополучный преморбидный фон.	
Дети с ВП недоношенные, из них:	24	4,4±0,4	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП, в анамнезе указание на недоношенность (I, II, III, IV степени).	
	• без бронхолегочной патологии в анамнезе;	12		5,25±0,61
	• с бронхолегочной патологией в анамнезе (БЛД)	12		3,5±0,37
Дети с ВП и БОС	15	4,7±0,65	Рентгенологически подтверждённый диагноз ВП, клиническая картина БОС.	
Контрольная группа, дети без ВП (диагноз ВП исключён рентгенологически)				
Дети с инфекцией мочевыводящих путей	15	5,28±0,32	Благоприятный преморбидный фон.	
Итого	96			
Всего	303			

При реализации **первого раздела проспективного этапа исследования** для оценки эффективности полученных математических моделей в исследование включено 147 детей, к которым осуществлялся вызов педиатрической бригады СМП с поводом 25Е и 32Е. Для каждого ребёнка на этапе СМП рассчитывалась математическая формула возможности верификации ВП. При подозрении на ВП по результатам расчёта формулы оценивался прогноз формы тяжести и исхода ВП. Все пациенты госпитализировались в стационарное отделение ДГКБ № 11, где проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

Для установления особенностей клинических симптомов ВП у детей первого года жизни **второй раздел проспективного исследования** был посвящён сравнительной характеристике клинической картины ВП у пациентов от одного мес. до года жизни и детей с года до 3-х лет.

Третий раздел проспективного исследования проводился с включением в комплекс обследования детей с ВП КБФГ исследования.

Методы исследования

Методы исследования, проведённые пациентам однократно в день госпитализации, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Методы исследования

Методы исследования		Проспективное исследование			Итого
		Первый раздел (n=147)	Второй раздел (n=60)	Третий раздел (n=96)	
Клинические	Объективный осмотр	147	60	96	303
	ЧСС в мин.	147	60	96	303
	ЧДД в мин.	147	60	96	303
	Термометрия	147	60	96	303
	Перкуссия	147	60	96	303
	Аускультация	147	60	96	303
Лабораторные	ОАК	147	60	96	303
Методы лучевой диагностики	Рентгенография органов грудной клетки — прямая проекция	147	60	96	303
Функциональные	Показатель SatO ₂	147	60	96	303
	КБФГ			96	96
Итого		1323	540	864	5550

Методы статистической обработки

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ «statistica 6.0», Excel Windows 7. Для описания количественных показателей в случае нормального распределения совокупности использовались выборочная средняя (среднее арифметическое) и стандартное отклонение. При сравнении групп использовался критерий Стьюдента с обозначениями M — среднее значение, m — ошибка среднего. Качественные признаки выражались через проценты с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось путём анализа таблиц сопряжённости с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность при оценке значения p (различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$).

Оценку факторов риска развития и риска неблагоприятного исхода ВП проводили методом «случай-контроль»: дети с ВП (1-я группа) и дети с ОРВИ без ВП (2-я группа). Сравнение исследуемых факторов в группах проводилось расчётом показателя «отношения преобладания» (Odds ratio или ОШ). Ассоциация между изучаемыми факторами и риском развития ВП считалась значимой, если показатель ОШ превышал единицу при $p < 0,05$. Линейное уравнение регрессии прогноза наличия и прогноза течения ВП «У» было рассчитано методом пошаговой линейной регрессии с пошаговым исключением незначимых переменных с помощью пакета «анализ данных» Excel Windows 7.

Для построения прогностической модели диагноза ВП использовался множественный регрессионный анализ. Диагностическая информативность полученной модели оценивалась методом бинарной логистической регрессии с графическим отображением данных в виде ROC-кривой (receiver-operator characteristic curve). Для чувствительных тестов площадь кривой приближается к 0 или 100%, а для нечувствительных - к 50%. По итогам расчетов строилась характеристическая кривая (ROC-кривая), отражающая значимость различных показателей в диагностике ВП.

Выражаем огромную благодарность и признательность к.т.н. Лившицу Аркадию Афанасьевичу за помощь в статистической обработке полученных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для установления факторов риска развития ВП и возможности её ранней верификации на ретроспективном этапе исследования 62 истории болезни детей первого года жизни с ВП были разделены на две группы с сопоставимыми критериями включения (см. табл. 1). При сопоставлении изучаемых показателей акцент был сделан на параметры, доступные для оценки врачом первичного звена, всего проанализировано 70 показателей.

Анализируя *анамнестические данные*, мы установили, что у детей первого года жизни отягощённый преморбидный фон существенно влияет на развитие ВП (ОШ 23,1 95% ДИ 5,3-1076). Наибольший риск развития ВП, по нашим данным, имеют недоношенные дети (ОШ 5,72 95% ДИ 1,16-28,1) с патологией ЦНС (ППЦНС гипоксически-ишемического генеза) (ОШ 4,43 95% ДИ 1,22-16,04), проживающие в неблагоприятных условиях (общежитие, социально-неблагополучные семьи) (ОШ 5,72 95% ДИ 1,16-28,1).

В результате исследования установлено, что при наличии у ребёнка первого года жизни в первые три дня болезни респираторных симптомов, среди других объективных данных с наибольшей вероятностью о наличии ВП свидетельствуют: отказ от еды (ОШ 44,42 95% ДИ 7,97-247,46); бледность кожного покрова (ОШ 24,05 95% ДИ 4,64-124,54); наличие сухого кашля (ОШ 22,91 95% ДИ 4,5-116,72); локальных мелкопузырчатых хрипов при аускультации лёгких (ОШ 15,91 95% ДИ 1,93-130,98); цианоз носогубного треугольника (ОШ 12,32 95% ДИ 1,5—101,43); нарушение сознания (наличие возбуждения, сонливости, оглушения) (ОШ 4,71 95% ДИ 1,36-16,32).

На основании анализа установленных факторов риска развития ВП у детей первого года жизни создано линейное уравнение регрессии вероятности диагноза ВП «У». Получено значимое ($p < 0,0001$) уравнение с коэффициентом множественной корреляции $R = 0,90$. При решающем правиле $Y \geq 0,5$ у ребёнка первого года жизни с респираторными симптомами с высокой вероятностью можно верифицировать ВП.

$$Y = 2,186 - 0,02 \times A1 + 0,22 \times A2 + 0,006 \times A3 - 0,275 \times A4 + 0,168 \times A5 + 0,219 \times A6 - 0,249 \times A7$$

где: $A1$ — уровень сатурации в %; $A2$ — возраст ребёнка в месяцах; $A3$ — частота дыхания в мин.; $A4$ — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) катарального синдрома; $A5$ — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) нарушения сознания; $A6$ — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) ослабления дыхания; $A7$ — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) диффузных хрипов при аускультации лёгких.

Диагностическая информативность полученной модели оценивалась методом бинарной логистической регрессии с графическим отображением данных в виде ROC-кривой (receiver-operator characteristic curve) (рис. 1). На ROC-кривой по оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс - частота ложноположительных результатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения.

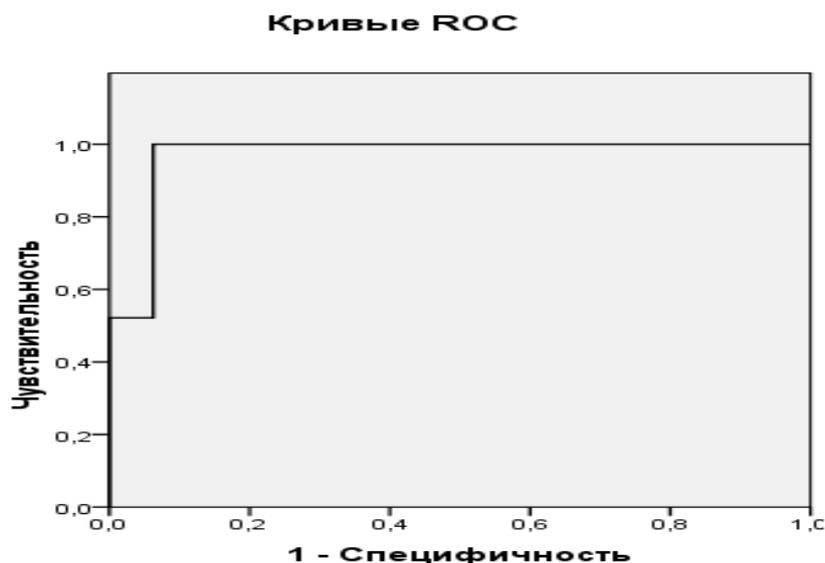


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая значимость различных показателей в диагностике ВП у детей первого года жизни на догоспитальном этапе

Площадь под ROC-кривой в модели диагностики ВП на основании выявленных значимых признаков (катаральный синдром, изменение сознания, ослабление дыхания, локальные хрипы) значительно увеличивалась при включении в оценку результатов возраста ребенка в месяцах, определения сатурации кислорода, частоты дыхания и составила в этом случае 0,97 (95% ДИ 0,000-1,000).

Проанализирована эффективность математической модели, позволяющей заподозрить диагноз ВП у детей до года в соответствии с решающим правилом. Для каждого ребёнка на этапе СМП рассчитывалась математическая формула прогноза диагноза ВП. Все пациенты госпитализировались в стационар МАУ ДГКБ № 11, где проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки (табл. 4).

Таблица 4

Эффективность модели верификации диагноза ВП у детей первого года жизни с респираторными симптомами в соответствии с решающим правилом

Дорентгенологический прогноз диагноза ВП	Число детей, включённых в исследование (n=147)	Прогноз подтверждён по данным рентгенологического обследования органов грудной клетки	Процент ошибок
Положительный	44	43	2,3
Отрицательный	103	103	0
Итого	147	146	0,7 (общий процент ошибок)

Как следует из данных, представленных в таблице 4, общий процент ошибок не превышал 0,7, следовательно, эффективность математической модели прогноза диагноза ВП составила 99,3%.

Кроме возможности ранней диагностики ВП (первые три дня от начала болезни) у ребёнка первого года жизни результаты исследования позволили дополнить известный перечень факторов риска летального исхода пневмонии у детей и предложить критерии прогнозирования формы тяжести и исхода ВП. Для этого в исследовании проанализировано 47 историй болезни детей с ВП, среди которых 17 имели летальный исход, 15 — ВП средней степени тяжести и 15 — тяжёлую ВП. По нашим данным, пол ребёнка и возраст родителей не являлись факторами риска неблагоприятного исхода ВП, так же как и уровень дохода, наличие других детей в семье, характер грудного вскармливания и вакцинация, проведённая в соответствии с календарём прививок.

Среди факторов риска неблагоприятного исхода ВП первое место заняли патология органов дыхания в анамнезе (БЛД, респираторно-аффективные приступы) (ОШ 32,0 95% ДИ 3,7-276,8), особенно значимую роль играл РДС (ОШ 5,78 95% ДИ 1,4-23,9). Вероятно, поэтому эти дети в 5 раз чаще находились на ИВЛ, что также явилось важным фактором риска летального исхода ВП (ОШ 10,13 95% ДИ 2,2-46,59).

Вторым по значимости неблагоприятным фактором, влияющим на исход ВП, являлась недоношенность, независимо от её степени (ОШ 5,6 95% ДИ 1,52-20,61), а среди заболеваний нервной системы — гидроцефалия (ОШ 4,44 95% ДИ 1,150-17,19).

Объективными факторами риска неблагоприятного исхода ВП у детей первого года жизни в нашем исследовании отмечены: двустороннее поражение лёгких (ОШ 25,67 95% ДИ 4,48-147,07); нарушение сознания (ОШ 12,24 95% ДИ 1,4-104,57); акроцианоз (ОШ 8,0 95% ДИ 1,7-36,8); втяжение межрёберных промежутков (ОШ 5,63 95% ДИ 1,45-21,75).

Нами оценено влияние изученных показателей не только как независимых факторов риска неблагоприятного исхода ВП. На основании анализа установленных прогностических факторов и включения в исследование детей с различной тяжестью и исходом ВП создано линейное уравнение регрессии прогноза течения и исхода ВП «Y». Получено значимое ($p < 0,0001$) уравнение с коэффициентом множественной корреляции $R = 0,92$. При решающем правиле $Y \leq 1,5$ прогнозируется среднетяжёлая ВП, при Y в интервале от 1,5 до 2,5 — тяжёлая форма болезни, при $Y \geq 2,5$ — летальный исход.

$$Y = 1,649 - 0,072 \times A_1 - 0,601 \times A_2 - 0,62 \times A_3 + 0,706 A_4 + 0,11 A_5 + 0,438 \times A_6,$$

где: A_1 — возраст в месяцах; A_2 — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) грудного вскармливания; A_3 — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) вакцинации согласно возрасту; A_4 — наличие (коэффициент 1) или отсутствие (коэффициент 0) экстренности направления на госпитализацию; A_5 — день от начала заболевания; A_6 — наличие (коэффициент

ент 1) или отсутствие (коэффициент 0) патологии почек (ИМВП, пиелозктазия, гидронефротическая трансформация почек).

Эффективность полученной математической модели прогноза тяжести и исхода ВП представлена в таблице 5.

Таблица 5

Эффективность прогноза тяжести и исхода ВП у детей первого года жизни с респираторными симптомами в соответствии с решающим правилом

Прогноз	Число детей, включённых в исследование (n=44)	Прогноз подтверждён по данным динамического наблюдения в стационаре	Процент ошибок
Летальный исход	0	0	0
ВП тяжёлая форма	12	10	16,7
ВП среднетяжёлая форма	32	32	0
Итого	44	42	4,6 (общий процент ошибок)

Как следует из данных, представленных в таблице 5, общий процент ошибки не превышал 4,6%, следовательно, эффективность математической модели прогноза течения ВП у детей до года составила 95,4%.

В соответствии с дизайном исследования, проведён сравнительный анализ клинических симптомов, показателей периферической крови и объёма поражения лёгочной ткани у детей от 1 мес. до 12 мес. и детей в возрасте 1-3 года со среднетяжёлой ВП. Выбор детей со среднетяжёлой пневмонией для сравнения изучаемых показателей в нашем исследовании был обусловлен наибольшей частотой встречаемости данной формы тяжести болезни.

Результаты анализа показали, что клиническая картина среднетяжёлой ВП у детей до года и в возрасте 1-3 года в остром периоде болезни характеризовалась общими клиническими признаками: увеличением ЧД, наличием катарального синдрома, хрипов при аускультации, фебрильной лихорадкой более 3-х дней.

Эти данные не противоречат литературным сведениям о том, что для ВП не существует возрастных патогномичных клинических симптомов, и инфильтративные изменения при рентгенологическом исследовании по-прежнему являются обязательным критерием для постановки диагноза (Таточенко В.К., 2012).

Однако у детей первого года жизни установлены клинические особенности дебюта заболевания. Так, у них достоверно чаще, по сравнению с детьми от года до 3-х лет, встречались признаки БОС (57%): свистящие рассеянные хрипы, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и цианоз носогубно-

го треугольника при беспокойстве на фоне снижения аппетита и симптомов интоксикации (рис. 2).

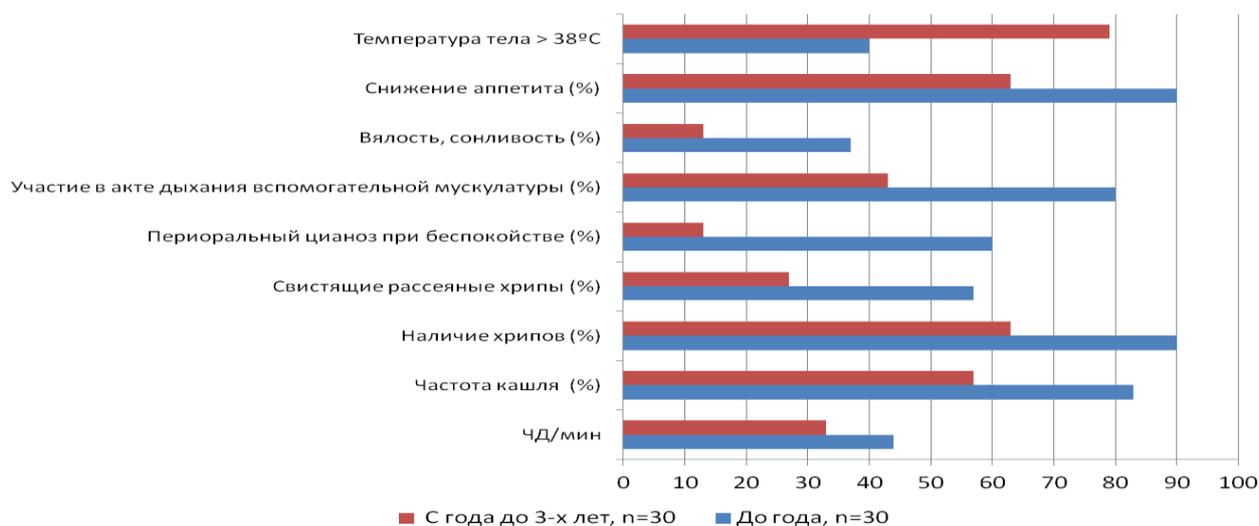


Рис. 2. Сравнительная характеристика клинической картины среднетяжелой ВП у детей до года и детей с года до трёх лет (представлены только достоверные различия показателей, $p < 0,05$)

Особенностью острого периода ВП у детей 1-3 лет являлась фебрильная лихорадка (79%), тогда как в группе детей до года она регистрировалась только в 40% случаев ($p < 0,02$). Этот факт свидетельствует о, возможно, более активной реакции иммунной системы детей с года до 3-х лет на бактериальную инфекцию по сравнению с детьми первого года жизни. Гематологические изменения в обеих возрастных группах соответствовали бактериальной инфекции, различия сравниваемых показателей в группах были не значимы (рис. 3).

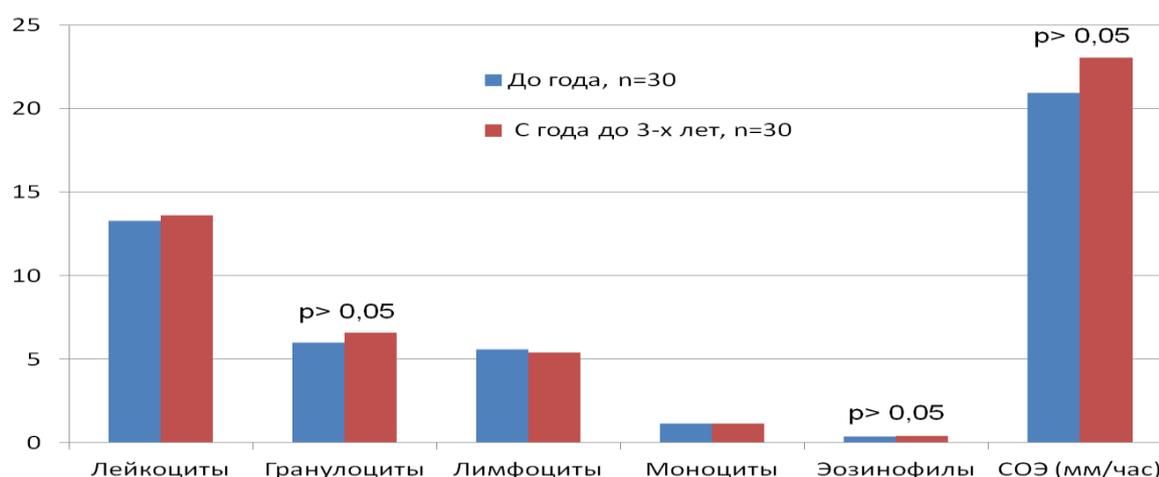


Рис. 3. Основные показатели периферической крови при среднетяжелой ВП у детей первого года жизни и пациентов с одного года до 3-х лет, $n=60$ ($M \pm m \times 10^9$ мкл)

Объём поражения лёгочной ткани также не различался в сравниваемых группах (рис. 4).

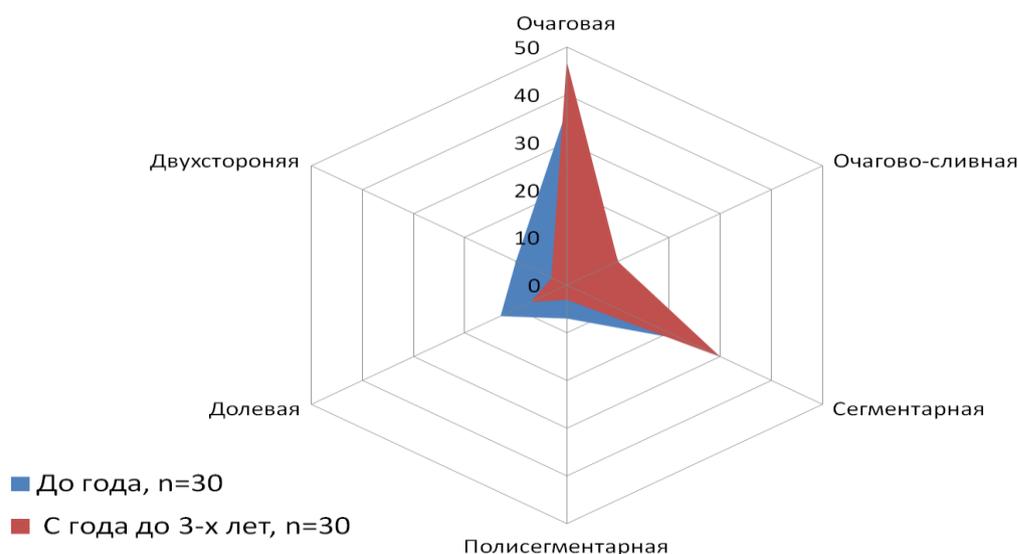


Рис. 4. Объём поражения лёгочной ткани при среднетяжёлой ВП у детей первого года жизни и пациентов с одного года до 3-х лет, n=60, (%)

Так, у детей первого года жизни и пациентов 1-3-х лет преобладала очаговая пневмония, в 2 раза реже наблюдалась сегментарная пневмония, крайне редко регистрировалось двухсторонне поражение лёгочной ткани.

Для объективизации степени нарушения бронхиальной проходимости у детей первого года жизни с ВП использован неинвазивный метод компьютерной бронхофонографии (КБФГ), позволяющий оценить функцию внешнего дыхания у детей с рождения по показателям акустического компонента работы дыхания (АКРД, мкДж).

Проведён сравнительный анализ показателей АКРД (мкДж) у детей с ВП (n=66) (основная группа), с ВП и клиническими проявлениями БОС (n=15) (группа сравнения) и пациентов без респираторных симптомов и ВП (n=15) (контрольная группа). Показатели АКРД у детей с ВП и пациентов контрольной группы представлены на рисунке 5.

АКРД (мкДж)

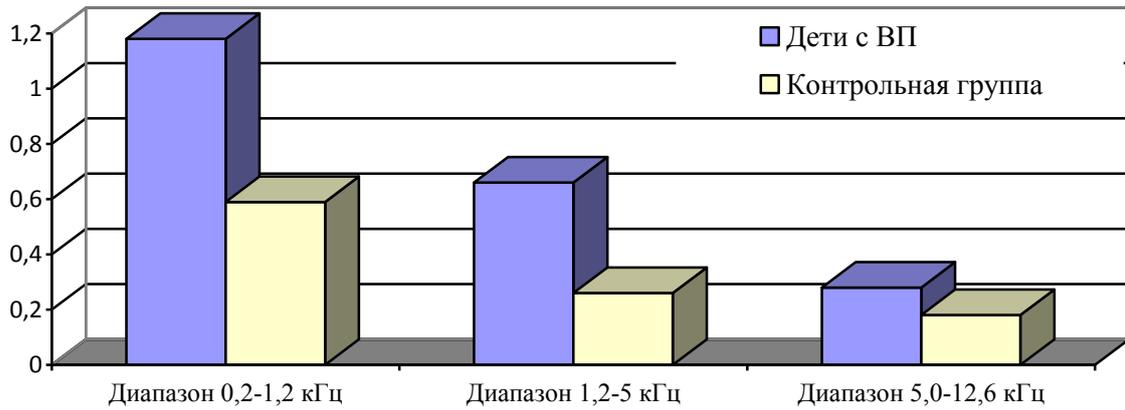


Рис. 5. Показатели АКРД (мкДж) у детей с ВП и детей контрольной группы, (n=81), (различие показателей во всех диапазонах - $p < 0,05$)

Установлено, что в первые три дня от начала болезни у детей первого года жизни при среднетяжёлой ВП, в сравнении с пациентами контрольной группы, имеет место увеличение показателей АКРД во всех частотных спектрах (низкочастотном $1,18 \pm 0,09$ и $0,59 \pm 0,03$ мкДж соответственно; $p=0,0007$, в среднечастотном ($0,66 \pm 0,05$ и $0,26 \pm 0,003$ мкДж соответственно; $p=0,0001$) и в высокочастотном диапазонах ($0,28 \pm 0,02$ и $0,18 \pm 0,02$ мкДж соответственно; $p=0,03$), что отражает наличие «скрытой», клинически не выявляемой бронхиальной обструкции.

Пример дыхательного паттерна ребёнка К., 5 мес. с диагнозом: ВП, правосторонняя, нижнедолевая, средней степени тяжести, неосложненная представлен на рисунке 6.

На КБФГ пациента имеется увеличение АКРД во всех диапазонах дыхательного спектра, что указывает на то, что у детей первого года жизни при ВП возможно наличие «скрытого», не выявляемого клинически, БОС.

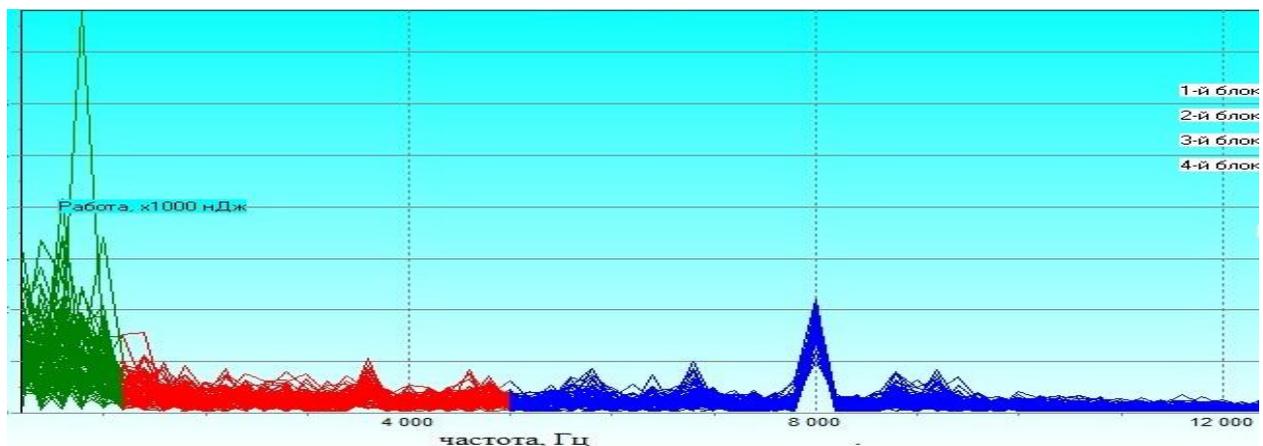


Рис. 6. Показатели КБФГ исследования ребёнка К., 5 мес. с ВП

Для оценки влияния недоношенности в анамнезе на формирование БОС при среднетяжёлой ВП у детей первого года жизни проанализированы показате-

тели КБФГ. Установлено, что у доношенных детей с ВП без клинических проявлений БОС и отягощённого преморбидного фона повышение показателей АКРД регистрировалось в низкочастотном и среднечастотном диапазоне ($0,94 \pm 0,06$ и $0,59 \pm 0,03$ мкДж соответственно; $p=0,0006$; $0,52 \pm 0,04$ и $0,26 \pm 0,003$ мкДж соответственно; $p=0,00007$), в высокочастотном диапазоне показатели не отличались от данных контрольной группы ($0,20 \pm 0,01$ и $0,18 \pm 0,02$ мкДж соответственно; $p=0,09$) (рис. 7).

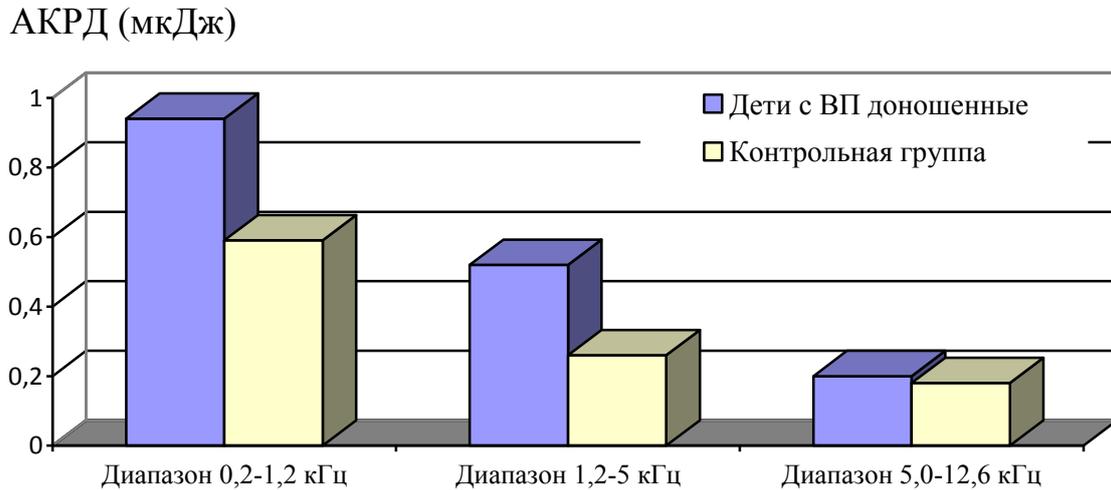


Рис. 7. Показатели АКРД (мкДж) у доношенных детей с ВП и детей контрольной группы, $n=57$

Дыхательный паттерн доношенного ребёнка В., 4 мес. с диагнозом: ВП, среднетяжёлая, полисегментарная (S4, S7) справа, представлен на рисунке 8.

В то же время у недоношенных пациентов с ВП, независимо от степени недоношенности, показатели АКРД были высокими на всех частотных диапазонах, что, возможно, подчёркивает влияние недоношенности на формирование «скрытого», клинически не выявляемого БОС (рис. 9).

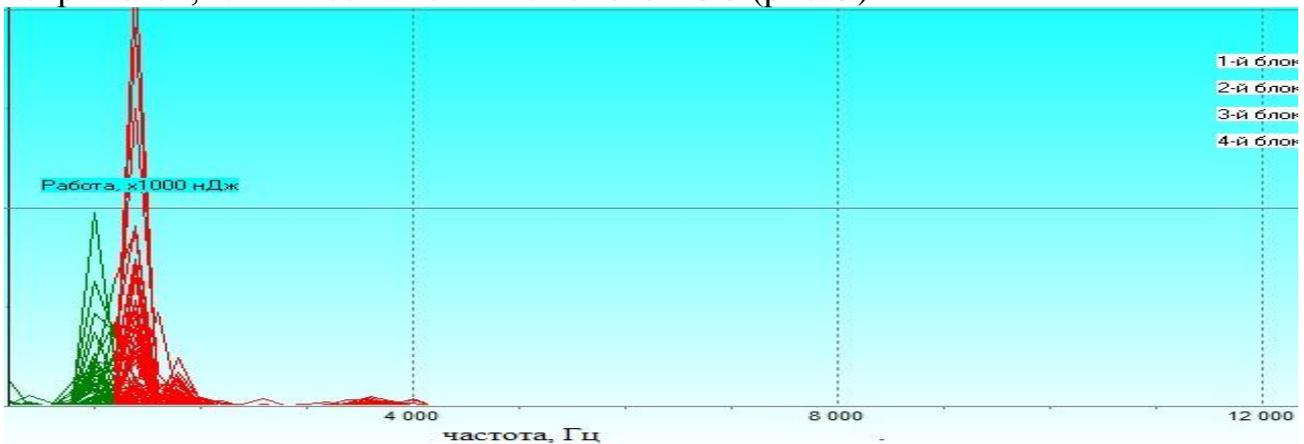


Рис. 8. Показатели КБФГ исследования доношенного ребёнка В, 4 мес. с ВП

АКРД (мкДж)

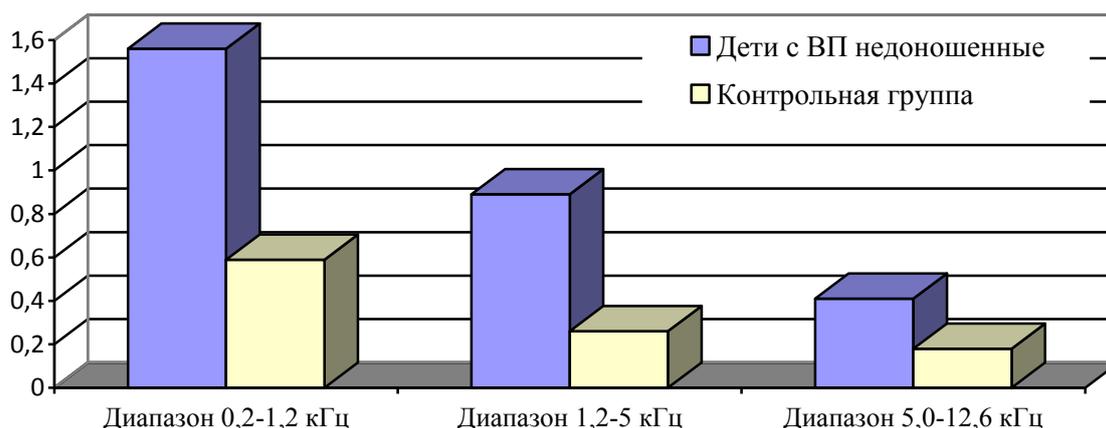


Рис. 9. Показатели АКРД (мкДж) у недоношенных детей с ВП без БОС и детей контрольной группы, $n=39$, ($M \pm m$)

Дыхательный паттерн ребёнка Ю., 6 мес. с недоношенностью 34 недели гестации без клинических проявлений БОС с диагнозом ВП, нижнедолевая справа, среднетяжёлая, не осложнённая представлен на рисунке 10.

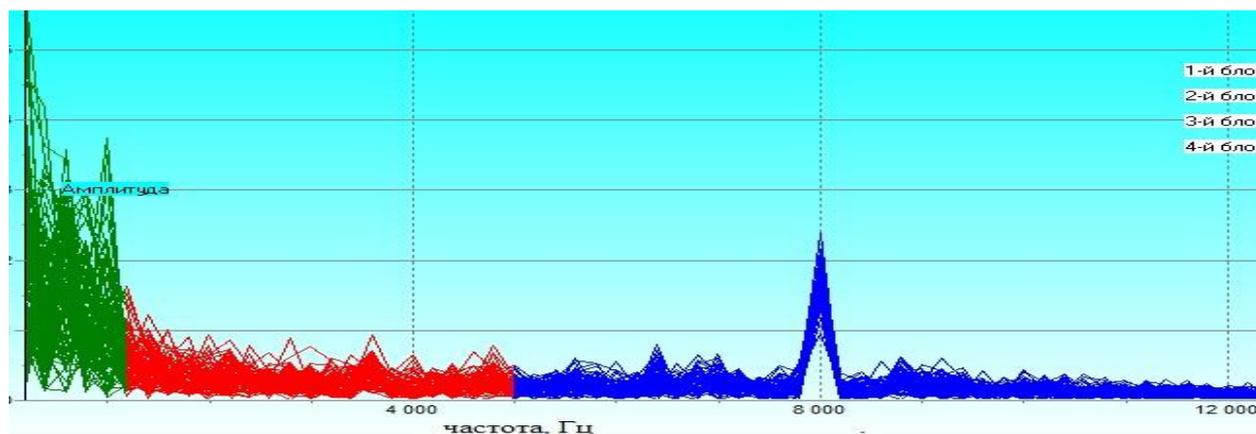


Рис. 10. Показатели КБФГ исследования недоношенного ребёнка Ю, 6 мес. с ВП

Углублённый анализ преморбидного фона показал, что среди недоношенных детей с ВП выделилось две группы больных: с бронхолёгочной дисплазией (БЛД) в анамнезе ($n=12$) и без БЛД в анамнезе ($n=12$).

В этих группах установлено различие показателей АКРД в высокочастотном спектре КБФГ. С целью уточнения влияния недоношенности на картину КБФГ проведено сравнение АКРД у доношенных детей с ВП, недоношенных без БЛД и пациентов контрольной группы.

Показатели АКРД высокочастотного диапазона в обеих группах не отличалась от аналогичных параметров детей контрольной группы ($0,2 \pm 0,01$, $0,2 \pm 0,01$, $0,18 \pm 0,02$ мкДж соответственно; $p_1=0,99$; $p_2=0,09$; $p_3=0,2$ соответственно), что соотносилось с отсутствием БОС и клинически. В низкочастотном диапазоне у этих пациентов, по сравнению с контрольной группой, были повышены значения АКРД ($0,94 \pm 0,06$, $1,001 \pm 0,09$, $0,59 \pm 0,03$ мкДж соответствен-

но; $p_1=0,6$; $p_2=0,0006$; $p_3=0,0004$ соответственно), так и в среднечастотном диапазоне ($0,52\pm 0,04$, $0,62\pm 0,05$, $0,26\pm 0,003$ мкДж соответственно; $p_1=0,22$; $p_2=0,0007$; $p_3=0,0005$ соответственно).

Для оценки влияния БЛД на картину КБФГ у недоношенных детей с ВП проведено сравнение показателей АКРД в соответствующих группах. Анализ показал, что показатели АКРД в группе недоношенных детей с ВП были существенно выше при наличии БЛД, чем без неё во всех частотных диапазонах ($p<0,05$). Вместе с тем, недоношенные дети с ВП без БЛД не имели изменений АКРД на уровне высокочастотного диапазона, что соотносилось с клинической картиной отсутствия БОС ($0,2\pm 0,001$, $0,18\pm 0,02$ мкДж, $p=0,09$).

Для уточнения влияния БЛД у больных с ВП на формирование «скрытого» БОС проведено сравнение параметров АКРД у недоношенных пациентов с ВП и БЛД и доношенных детей с ВП и БОС, который имел место клинически с характерной аускультативной картиной, и пациентами контрольной группы. Анализ показал, что показатели АКРД у недоношенных детей с ВП и БЛД и ВП и БОС без БЛД в высокочастотном диапазоне достоверно не различались и значительно превышали показатель контрольной группы (рис. 11), что позволило доказать влияние БЛД на формирование «скрытого» БОС у недоношенных детей с ВП.

Таким образом, в результате проведённого комплексного клинического, лабораторного и функционального исследования у детей первого года жизни с ВП уточнены значимые прогностические факторы риска развития и неблагоприятного исхода ВП.

На основе анализа полученных прогностических факторов разработаны математические модели вероятности дорентгенологической верификации, критериев тяжести ВП и прогноза её течения.

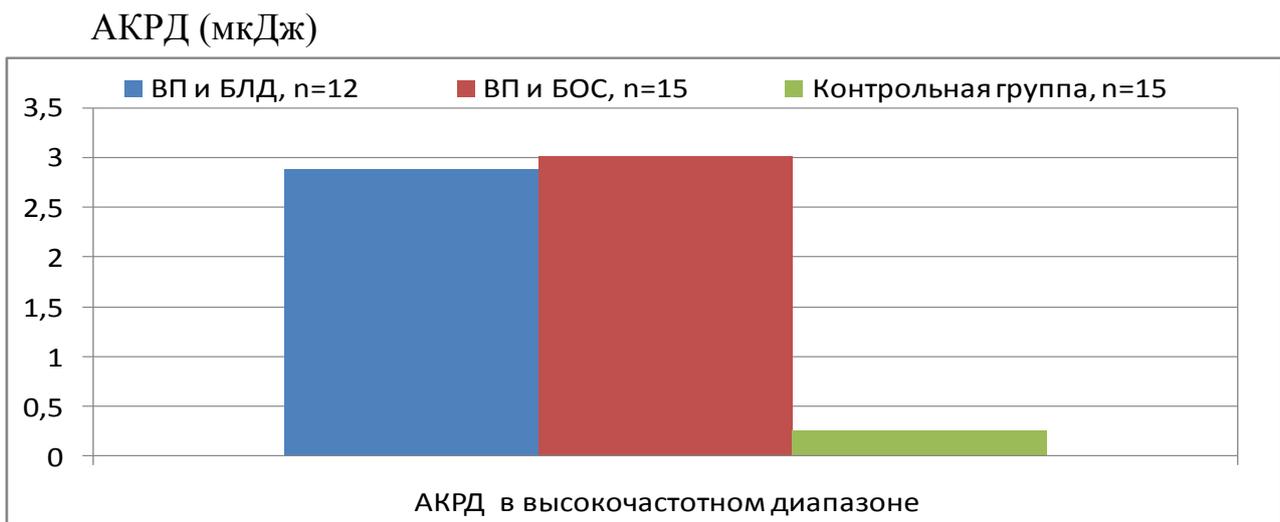


Рис. 11. Показатели АКРД (мкДж) у недоношенных детей с ВП и БЛД и доношенных детей с ВП и БОС в высокочастотном диапазоне КБФГ и детей контрольной группы, n=42

Установлены клинические особенности болезни в сравнении с детьми от года до 3-х лет, характеризующиеся преобладанием в остром периоде ВП бронхообструктивного синдрома (57%), показано, что у недоношенных детей с ВП имеет место влияние БЛД на формирование «скрытого», клинически не выявляемого, БОС.

При КБФГ исследовании у недоношенных детей с ВП и БЛД вне обострения без клинических проявлений БОС установлено повышение показателей АКРД в высокочастотном диапазоне, отражающем наличие обструктивных изменений в нижних отделах дыхательных путей.

ВЫВОДЫ

1. Факторами риска развития ВП у детей первого года жизни являются: проживание в неблагоприятных социально-бытовых условиях, недоношенность, ППЦНС гипоксически-ишемического генеза, отказ от еды, непродуктивный кашель; бледность кожного покрова, цианоз носогубного треугольника, нарушение сознания, локальные мелкопузырчатые хрипы.

2. Определение уровня сатурации кислорода, учет возраста ребенка и частоты дыхания значимо дополняют респираторную клиническую симптоматику и повышают точность раннего прогнозирования наличия ВП у детей первого года жизни.

3. Установлены факторы риска летального исхода ВП у детей первого года жизни: социальные (проживание в неблагоприятных условиях), анамнестические (недоношенность, гидроцефалия, респираторный дистресс синдром и инвазивная вентиляция лёгких в анамнезе) и клинические (акроцианоз, нарушение сознания, втяжение межреберий, двустороннее поражение лёгких).

4. Математические модели, разработанные на основании регрессионного анализа изученных показателей, позволяют дать количественную оценку вероятности диагноза ВП у детей первого года жизни (диагностическая информативность полученной модели составила в 0,97), прогноза формы тяжести и исхода заболевания. При оценке эффективности разработанных математических моделей процент ошибок составил 0,7% и 4,6% соответственно.

5. Особенностью клинической картины ВП у детей первого года жизни, по сравнению с пациентами в возрасте 1-3-х лет, является преобладание БОС (57,0%).

6. У недоношенных детей с ВП, имеющих БЛД в анамнезе, установлены бронхофонографические изменения, свидетельствующие о «скрытом», клинически не выявляемом, БОС, что подтверждено высокими значениями показателей АКРД в высокочастотном спектре компьютерной бронхофонограммы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выявлении социальных, анамнестических и объективных факторов, указывающих на высокую вероятность диагноза и/или летального исхода ВП у ребёнка первого года жизни с респираторными симптомами на догоспитальном этапе целесообразно использовать программу для компьютерного анализа *«способ дорентгенологической диагностики и прогноза течения внебольничной пневмонии у детей первого года жизни»*.

Величина $Y \geq 0,5$, полученная при оценке результатов компьютерного анализа позволяет в течение первых трёх дней от начала развития респираторных симптомов у ребёнка первого года жизни до рентгенологического обследования с высокой степенью вероятности заподозрить диагноз ВП.

Величина $Y \geq 2,5$ даёт возможность своевременно выделить группу пациентов первого года жизни с ВП, требующих неотложной госпитализации в реанимационное отделение и экстренного назначения антибактериальной терапии.

При значении $1,5 \leq Y \leq 2,5$ высока вероятность развития тяжёлой формы ВП, что требует немедленной госпитализации в соматическое отделение стационара и назначения антибактериальной терапии.

При величине $Y \leq 1,5$ у ребёнка первого года жизни с респираторными симптомами прогнозируется развитие среднетяжёлой ВП, при отсутствии показаний для госпитализации больной может получать лечение под наблюдением участкового педиатра.

Недоношенным детям первого года жизни с ВП и бронхолёгочной дисплазией, независимо от степени недоношенности рекомендуется КБФГ исследование, что позволяет выявить признаки «скрытого», клинически не определяемого, БОС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Голобородько, К. А. Диагностическая значимость клинических и лабораторных показателей при внебольничной пневмонии у детей первого года жизни / К. А. Голобородько, С. А. Царькова, Ю. Б. Хаманова // УРМЖ, 2011. — №07 (85). — С. 88-91.

2. Голобородько, К. А. Клинический портрет дебюта внебольничной пневмонии у детей раннего возраста / С. А. Царькова, К. А. Голобородько // УРМЖ, 2012. — №07(99). — С. 28-31.

3. Голобородько, К. А. Особенности бронхофонографической картины внебольничной пневмонии у детей первого года жизни / К. А. Голобородько, С. А. Царькова // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 48.

4. Голобородько, К. А. Методы функциональной диагностики болезней дыхательной системы у детей // Сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 90-летию станции Скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса. — Екатеринбург, 2013. — С. 245-252.

5. Голобородько, К. А., Царькова, С. А. Бронхофонография как дополнительный метод в диагностике внебольничной пневмонии у детей первого года жизни / К. А. Голобородько, С.А. Царькова // Сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 90-летию станции Скорой медицинской помощи имени В.Ф. Капиноса. — Екатеринбург, 2013. — С. 252-254.

6. Голобородько, К. А. Особенности бронхофонографической картины бронхиолита у детей первого года жизни в зависимости от тяжести болезни / К. А. Голобородько, С. А. Царькова // Сборник, посвящённый 50-летию Областной детской консультативно-диагностической поликлиники. — Екатеринбург, 2014. — С. 173-175.

7. Голобородько, К.А. Особенности бронхофонографической картины у детей первого года жизни в зависимости от преморбидного фона // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы 70 Всероссийской юбилейной научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием; ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург, 2015. — С. 508-509.

8. Голобородько, К. А. Диагностика и прогноз течения внебольничной пневмонии у детей первого года жизни // Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации / Под. ред. проф. С. А. Царьковой; ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России. — Екатеринбург, 2015. — С. 34-39.

9. Голобородько, К. А., Царькова, С. А. Особенности компьютерной бронхофонографии у детей первого года жизни с внебольничной пневмонией / К. А. Голобородько, С. А. Царькова // Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. — Москва, 2016. — №2. — С. 69-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКРД	акустический компонент работы дыхания
БЛД	бронхолёгочная дисплазия
БОС	бронхообструктивный синдром
ВП	внебольничная пневмония
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ИВЛ	инвазивная вентиляция лёгкий

ИМВП	инфекция мочевыводящих путей
КБФГ	компьютерное бронхофонографическое исследование
ОРВИ	острая респираторная инфекция
ОШ	отношение шансов
ППЦНС	перинатальное поражение центральной нервной системы
РАО	реанимационное отделение
РДС	респираторный дистресс-синдром
ССМП	станция скорой медицинской помощи
ЦНС	центральная нервная система
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ОАК	общий анализ крови
Sat O ₂	насыщение крови кислородом
мкДж	микроджоули

Константин Александрович Голобородько

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ВНЕ-
БОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ НА ДО-
ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

14.01.08 — Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.02 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 17 февраля 2017 г.