

*На правах рукописи*

АЙШАУОВА РАУШАН РСАЛИЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И  
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАФРАГМЫ У ДЕТЕЙ  
С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена на кафедре детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Мещеряков Виталий Витальевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАП), заведующий кафедрой детских болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону)

**Лебеденко Александр Анатольевич**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г. Казань)

**Маланичева Татьяна Геннадьевна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится «   » \_\_\_\_\_ 2020 г. в \_\_\_\_\_ час. \_\_\_\_\_ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.psma.ru/> и <http://www.vak.minobrнауки.gov.ru/>

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Карпунина Наталья Сергеевна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Внебольничная пневмония (ВП) занимает особое место в ряду проблем современной респираторной патологии детского возраста в связи с высокой распространенностью и смертностью [Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Ю.Л. Мизерницкий и др., 2018]. Несмотря на то, что проводится достаточное количество исследований по совершенствованию методов диагностики и лечения, внедряются протоколы и клинические рекомендации по ведению таких больных, на сегодняшний день многие вопросы, связанные с ВП, остаются нерешенными. Среди них одной из наиболее значимых позиций занимает место этой патологии в структуре полиморбидного состояния ребёнка. Активно изучаются особенности ВП при наличии фоновых заболеваний, которые патогенетически могут быть связаны с развитием респираторной патологии, влиянием на их течение и исходы [Н.А. Дорохов и др., 2016; Р.Н. Тахирова и др., 2018, 2019].

Одним из наиболее тяжёлых заболеваний у детей является детский церебральный паралич (ДЦП), при котором имеет место склонность к развитию и осложнённому течению бронхолёгочных заболеваний [F.M. Nealy, 2010]. В настоящее время изучены отдельные факторы риска ВП при ДЦП. Нет исследований влияния модифицируемых (внешнесредовые и социальные) предикторов развития пневмонии [D.S. Toder, 2000; M. Proesmans et al., 2015]. Патогенетическое значение функционального состояния диафрагмы, как основной инспираторной мышцы, в развитии заболеваний нижних дыхательных путей в условиях нарушения её иннервации при ДЦП не изучено. Несомненный интерес представляет исследование возможности прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учетом комплекса различных факторов риска в их сочетании, включая модифицируемые и дисфункцию диафрагмы. К настоящему времени подобные исследования отсутствуют.

### **Степень разработанности темы**

Основной причиной госпитализаций и летального исхода детей с ДЦП являются острые бронхолёгочные заболевания и ВП – в первую очередь [N.L. Young et al., 2011; M. Proesmans et al., 2015; J. Thomson et al., 2016]. Лишь немногие работы посвящены изучению предикторов ВП у детей с ДЦП. Среди последних выделены такие факторы риска, которые можно считать специфичными для этого неврологического заболевания: гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), нарушение глотания, аспирация, дисфункция дыхательной мускулатуры, деформации грудной клетки и позвоночника, нарушение питания и иммунологическая недостаточность [K. Weir et al., 2007; E.A. Calis, 2008; H. Keskinen et al., 2015]. В то же время не исследована прогностическая значимость модифицируемых факторов риска, которые относятся к внешнесредовым и социальным категориям. Отсутствуют исследования значимости факторов риска в сравнении, «диагностического веса» каждого и совокупное влияние на развитие ВП при наличии нескольких из них. Очевидным следует признать также влияние нарушения функции дыхательной мускулатуры на развитие и течение ВП при ДЦП. Дисфункция дыхательной мускулатуры имеет патогенетическую связь с формированием бронхолёгочных заболеваний, а её исследование – конкретную диагностическую значимость [Е.Г. Фурман, 2015]. Логичным следует признать важность исследования патогенетической роли дисфункции диафрагмы в условиях нарушения её иннервации при ДЦП. Для исследования функционального состояния диафрагмы у взрослых применяется ультразвуковое обследование этого органа при хронических бронхолёгочных

заболеваниях [Е.Г. Суркова и др., 2011]. Важным следует признать исследование функциональных изменений диафрагмы при ДЦП, что не может не влиять на развитие и особенности течения ВП. Отсутствуют данные о функциональной характеристике диафрагмы при ДЦП, о тех функциональных отклонениях, которые обуславливают нарушение механики дыхания, т.е. являются патогенетически значимыми с точки зрения развития бронхолёгочных заболеваний и более тяжёлого их течения. Диагностика указанных нарушений определяет перспективы использования их как факторов риска развития ВП у детей с ДЦП, а также для оценки тяжести дыхательной недостаточности, прогноза заболевания и эффективности лечения.

### **Цель исследования**

Целью настоящей работы явилось установление особенностей внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом и её прогнозирование на основе исследования клинических проявлений и функционального состояния диафрагмы при этой неврологической патологии.

### **Задачи исследования:**

1. Установить уровень заболеваемости внебольничной пневмонией у детей с детским церебральным параличом, определить особенности течения пневмонии в зависимости от клинических форм этой неврологической патологии и тяжести двигательных нарушений.
2. Установить особенности функционального состояния диафрагмы у детей с детским церебральным параличом в сравнении со здоровыми и определить роль дисфункции диафрагмы в развитии пневмонии.
3. Установить факторы риска развития внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом.
4. Разработать квалиметрическую модель прогнозирования внебольничной пневмонии при детском церебральном параличе с учётом влияния комплекса установленных факторов риска, включая дисфункцию диафрагмы, и оценить эффективность метода.

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

1. ВП у детей с ДЦП имеет связанные с наличием органического поражения нервной системы клинико-эпидемиологические особенности, которые необходимо учитывать при осуществлении лечебно-диагностических мероприятий пациентам с пневмонией в условиях данного вида мультиморбидности.
2. У детей с ДЦП вследствие возможного нарушения иннервации диафрагмы имеет место ряд прогрессирующих с возрастом функциональных её особенностей, определяющих нарушение механики дыхания, что патогенетически может быть связано с развитием бронхолёгочных заболеваний, включая ВП.
3. Развитие ВП при ДЦП у детей может быть предопределено наличием различных категорий предикторов (общесоматических, характеризующих особенности ДЦП, внешнесредовых и социальных), учёт совокупного влияния которых позволяет разработать прогностическую модель развития ВП у конкретного ребёнка с ДЦП.

### **Научная новизна работы**

Установлены показатель заболеваемости ВП в когорте детей с ДЦП и клинические особенности ВП у пациентов с этой неврологической патологией, которые заключались в более тяжёлом и продолжительном течении заболевания с

более выраженными дыхательными расстройствами, в отличие от случаев ВП без ДЦП, более частым двусторонним поражением лёгких, более выраженным и продолжительным вовлечением в патологический процесс бронхиального дерева с чаще встречающимся бронхообструктивным синдромом и затруднением отхождения мокроты, малоэффективным кашлем, обострением неврологической симптоматики.

Установлены особенности функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП в сравнении со здоровыми, характеризующиеся прогрессирующей с возрастом гипертрофией мышечной части основной инспираторной мышцы, снижением её сократительной способности и формированием дисфункции диафрагмы. Выявлена связь дисфункции диафрагмы со степенью нарушения моторных функций (I – V уровни моторных функций по шкале Global Motor Function Classification Systems – GMFCS) у больных ДЦП. Доказано патогенетическое значение дисфункции диафрагмы в развитии ВП детей с ДЦП.

Определены наиболее чувствительные и специфичные факторы риска развития ВП у детей с ДЦП: общесоматические (ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в периоде новорождённости, внутриутробная инфекция и бронхолёгочная дисплазия (БЛД)), характеризующие особенности ДЦП (ГЭР, псевдобульбарный синдром, дисфункция диафрагмы, белково-энергетическая недостаточность и судорожный синдром), внешнесредовые и социальные (пассивное курение, неполноценный уход за ребёнком, низкий материальный уровень, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и отсутствие регулярных курсов реабилитации пациентов). Абсолютным прогностическим критерием является резкое ограничение двигательной функции или обездвиженность пациента (IV-V уровни моторных функций по шкале GMFCS).

Впервые разработана квалиметрическая модель прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учётом совокупного влияния комплекса информативных предикторов в каждом конкретном случае. Доказана высокая эффективность разработанной прогностической модели.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые определены нормативы параметров функционального состояния диафрагмы у здоровых детей на основе ультразвукового исследования.

Разработана схема последовательных звеньев патогенеза поражения диафрагмы и связанных с этим дыхательных расстройств в условиях нарушения иннервации исследуемого органа при ДЦП. Доказана значимость дисфункции диафрагмы в развитии ВП у детей с ДЦП.

Мониторинг динамики показателей функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП (формирование гипертрофии мышечной части, появление признаков нарушения сократительной функции) позволяет диагностировать дисфункцию диафрагмы, как наиболее важного интегрального показателя, определяющего нарушение механики дыхания и склонность к развитию бронхолёгочных заболеваний.

Учёт установленных наиболее значимых предикторов развития ВП у детей с ДЦП и использование разработанной прогностической таблицы позволяет выделить в когорте пациентов с этим неврологическим заболеванием группу риска по развитию ВП.

Основой профилактики ВП у детей с ДЦП должны быть мероприятия, направленные на нивелирование или минимизацию влияния модифицируемых факторов риска (внешнесредовых и социальных). Важное значение имеет обязательная вакцинация детей с ДЦП пневмококковой вакциной.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа осуществлялась в рамках реализации НИОКР "Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий" (№ 01201172805, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Мещеряков).

### **Соответствие работы паспорту специальности**

В диссертационной работе были определены факторы риска развития и особенности течения внебольничной пневмонии, функциональное состояние диафрагмы и разработана квалиметрическая модель прогнозирования пневмонии у детей с ДЦП, что соответствует паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия (п. 3 – физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 6 – внутренние болезни у детей).

### **Апробация работы**

Основные результаты работы были представлены в виде устных или постерных докладов и опубликованы в виде тезисов на XXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 16.10.2014); на Казахстанско-российской научно-практической конференции «Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний детского возраста» (г. Астана, 17.04.2015); на научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы педиатрии: пути решения» (г. Астана, 25.09.2015); на международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине» (г. Астана, 07.11.2015; 07.10.2016; 13.10.2018; 11.10.2019); на научно-практической конференции с международным участием «Педиатрическая наука в практике здравоохранения» (г. Астана, 01.04.2016); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, педиатрии и травматологии-ортопедии» (г. Астана, 10.11.2016); на Республиканской конференции с международным участием «Вопросы охраны здоровья детей и подростков» (г. Астана, 09.12.2016); на III Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегия и перспективы развития», (г. Сургут, 26.05.2017); на II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере», (г. Сургут, 21.10.2017); на IV Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (г. Сургут, 30.11.2017); на VIII Съезде педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапах реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» (г. Ташкент, 16.10.2019).

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведён анализ литературных источников по теме диссертации, осуществлён набор материала, включающий выкопировку данных из учётной медицинской документации, динамическое наблюдение за включенными в группы исследования детьми с проведением клинического и ультразвукового обследования. Статистическая обработка материала, написание диссертации и автореферата также выполнены автором лично. Доля личного участия соискателя в совместных публикациях превышает 80%.

### **Реализация результатов исследования**

Результаты научного исследования внедрены в практику работы ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан (010000 г. Нур-Султан, пр. Кошкарбаева, 64), ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (010000 г. Нур-Султан, пр. Кошкарбаева, 64), ГКП на ПХВ «Городская поликлиника

№4» акимата г. Нур-Султан (010000 г. Нур-Султан, ул. Тараса Шевченко,1), в учебный процесс на кафедре детских болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана» (010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а), в учебный процесс на кафедре детских болезней медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1).

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для изложения основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора наук и кандидата наук, 1 - в зарубежном издании базы данных SCOPUS.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационный материал изложен на 125 страницах компьютерного текста. Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, материалы методы исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение (обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации), список литературы и список сокращений. Иллюстративный материал включает 19 таблиц и 6 рисунков, библиографический указатель - 176 источников (55 в российских, 121 – в зарубежных изданиях).

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материал, методы и дизайн исследования**

Работа выполнена на кафедре детских болезней (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.В. Мещеряков) медицинского института (директор института – Почётный работник высшего профессионального образования РФ, д.м.н., профессор Л.В. Коваленко) БУ ВО «Сургутский государственный университет» (ректор – Засл. Учитель РФ, д.п.н., профессор С.М. Косенок). Набор материала осуществлялся в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан (главный врач – Б.С. Досмаилов), ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» акимата г. Нур-Султан (гл. врач – С.А. Шаймерденов) и в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (г. Нур-Султан) (директор – А.М. Нурхожаева). Настоящее исследование проводилось при обучении автора по заочной форме в аспирантуре на кафедре детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет» по направлению 31.06.01 – Клиническая медицина (направленность – Педиатрия) в 2014-18 г.г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом БУ ВО «Сургутский государственный университет».

**На первом этапе** для решения первой задачи проведено одномоментное сплошное когортное исследование – расчёт показателя распространённости ДЦП и заболеваемости ВП в когорте детей с ДЦП (первая группа наблюдения) среди прикрепленного населения детей 0-14 лет к ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» акимата г. Нур-Султан по данным 2015-18 г.г.

**На втором этапе** проведено сплошное когортное проспективное сравнительное исследование двух групп пациентов обоего пола 1-14 лет с диагнозом ВП, проходивших стационарное лечение в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан. Во 2-ю группу (основную) включены 56 детей с ВП на фоне различных форм ДЦП, проходивших стационарное лечение в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Структура форм ДЦП была представлена следующим образом: спастическая диплегия - 35 (62,5%) пациентов, гиперкинетическая форма — 7 (12,5%), гемипаретическая — 5 (8,9%), двойная гемиплегия — 5 (8,9%), атонико-атаксическая форма — 4 ребенка (7,2%).

Критериями включения во 2-ю группу были: дети обоего пола в возрасте 0-14 лет; наличие подтвержденной ВП; наличие ДЦП; наличие информированного согласия родителей на включение в исследование. Критерии исключения – отказ от продолжения исследования после включения в него; развитие ещё одного заболевания в ходе наблюдения; наличие хронического заболевания дополнительно к ДЦП; перевод ребёнка в другой стационар по различным причинам. В 3-ю группу включены 100 пациентов с ВП без ДЦП, проходивших стационарное лечение в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» г. Нур-Султан в период с 01.01.2017 по 31.12.2017, критерии включения и исключения соответствовали таковым 2-й группы, кроме наличия ДЦП. Диагностика ВП осуществлялась с учётом её критериев, представленных в рабочей классификации бронхолёгочных заболеваний у детей пересмотра 2010-го года и в Клинических рекомендациях Российского Педиатрического Респираторного Общества «Внебольничная пневмония у детей» пересмотра 2015 года.

Сравнительному анализу подвергались анамнестические, клинические показатели заболевания, данные рентгенографии органов грудной клетки и лабораторных исследований. Фибробронхоскопию проводили 37 детям 2-й группы (66,1%) и 46 — 3-й (46,0%) после информированного согласия родителей или лиц, их заменяющих. Во всех этих случаях выполняли бактериологическое исследование и ПЦР-диагностику на респираторные вирусы промывных вод бронхиального дерева.

**На третьем этапе** проведено одномоментное когортное сравнительное исследование. Основную группу (4-я группа) составили 66 детей 1-5 лет с ДЦП, находившихся на плановом восстановительном лечении в ЧУ "Реабилитационный Центр "Касиетті жол" (Нур-Султан) в период с 06.06.16 по 26.08.2016 (три потока пациентов, один поток в месяц). Группу сравнения составили 129 детей этого же возраста I – II групп здоровья (5-я группа), отобранных случайным образом при проведении диспансеризации в поликлинике ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан в период с 01.09.2016 по 31.10.2016 после информированного согласия родителей на проведение ультразвукового исследования диафрагмы. Дети 4-й и 5-й групп не имели на момент обследования патологии респираторной системы. Структура форм ДЦП у детей 4-й группы была представлена следующим образом: спастическая диплегия – 39 человек (59,1%), гемиплегия – 7 (10,6%), двойная гемиплегия – 2 (3,00%), гиперкинетическая – 7 (10,6%), атонико-атаксическая – 11 (16,7%). Ультразвуковое функциональное исследование диафрагмы осуществляли на аппарате Vivid S5 (General Electric LLC, USA) с использованием методики, разработанной Е.Г. Сурковой и соавт., 2011. При этом определяли толщину мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном дыхании (ТМДвдСД и ТМДвыдСД в см, соответственно), экскурсию диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (ЭДСД и ЭДФД в см, соответственно), и рассчитывали дискриминантные функции наличия дисфункции диафрагмы - ДФ(+), или её отсутствия – ДФ(-):  $ДФ(+)= -12,00 + (1,58 \times ТМДвдСД) + (2,65 \times ЭКСД) + (5,40 \times ЭКФД) - 12,26 \times (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) / ТМДвдСД$ ;  $ДФ(-) = -12,94 - (1,00 \times ТМДвдСД) - (1,28 \times ЭДСД) + (8,93 \times ЭДФД) - 8,32 \times (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) / ТМДвдСД$ . При  $ДФ(-) > ДФ(+)$  диагностировали отсутствие дисфункции диафрагмы (ДД), при  $ДФ(+)>ДФ(-)$  - её наличие. Показателем сократительной способности диафрагмы считали фракцию утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании ( $ФУТСД = (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) /$



ТМДвдСД). Всем пациентам проведена оценка уровня моторных функций по шкале GMFCS.

**На четвёртом этапе** проведено сплошное когортное одномоментное сравнительное исследование. В качестве основной взята 2-я клиническая группа детей с ВП на фоне различных форм ДЦП ( $n = 56$ ). Группу сравнения (6-я группа) составили 23 ребёнка, в анамнезе у которых отсутствовала ВП (часть детей 1-й группы без ВП в анамнезе, родители которых дали информированное согласие на участие в исследовании). Сравнительному анализу подвергались клиничко-анамнестические показатели, а также наличие или отсутствие дисфункции диафрагмы, определение уровня моторных функций.

Осуществлена также оценка эффективности разработанной прогностической модели на отдельной группе пациентов с ДЦП – 82 пациента с ДЦП, проходивших курс восстановительного лечения в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (Нур-Султан) с 01.03.2017 по 30.06.2017 (7-я клиническая группа).

**Дизайн** исследования представлен на рис. 1.

**Статистическая обработка** полученных данных осуществлялась в соответствии с современными принципами математического анализа медико-биологических исследований [О.Ю. Реброва, 2002] с использованием компьютерной программы Statistica 10.0. Проверка всех совокупностей числовых значений с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро-Уилка показала отсутствие соответствия большинства числовых множеств критерию нормальности распределения. Поэтому математическая обработка материала проведена непараметрическими методами. При этом среднестатистические характеристики выборок представлялись как  $Me (Q1 - Q3)$ , структура выборок – в процентах (%).

Для сравнения средних значений в двух не связанных между собой выборках использовался метод Манна-Уитни, удельного веса (частоты) признака в сравниваемых совокупностях - метод углового преобразования Фишера, для установления связи между признаками - ранговая корреляция, сопряжённости показателей -  $\chi^2$ . Критерием статистической значимости считали  $p = 0,05$ .

Для поиска предикторов развития пневмонии у детей с ДЦП и для оценки эффективности разработанной прогностической модели использовали определение операционных характеристик диагностического теста: чувствительность ( $Se$ ), специфичность ( $Sp$ ), прогностическую значимость положительного ( $PVP$ ) и отрицательного ( $PVN$ ) результатов, диагностическую эффективность ( $ДЭ$ ).

Для формирования квалиметрической модели прогнозирования ВП у детей с ДЦП, учитывающей совокупное влияние всех имеющихся информативных факторов риска, использовали метод последовательной диагностической процедуры. Последняя предполагает балльную оценку каждого информативного предиктора, т.е. позволяет определить «диагностический вес» каждого фактора риска. При этом в расчёт не брались все каким-либо образом связанные между собой признаки (основное условие последовательной диагностической процедуры для исключения гипердиагностики заболевания), при необходимости проводилось формирование обобщающих признаков. При выборе пороговых значений уровня вероятности наступления события в качестве ошибки первого рода, т.е. ложной гипердиагностики ВП, считали  $\alpha = 0,1$  (10%); второго рода, т.е. ложной диагностики отсутствия ВП -  $\beta = 0,1$  (10%). Таким образом обеспечивался пороговый уровень вероятности наступления (или не наступления) события, равный 90%. Для отбора наиболее значимых признаков определена информативность каждого из них по формуле Кульбака и рассчитаны

диагностические коэффициенты (ДК). Результатом явилось составление таблицы с квалитметрической оценкой прогноза развития пневмонии у ребёнка с ДЦП, куда вошли только информативные признаки с индексом информативности более 0,5.

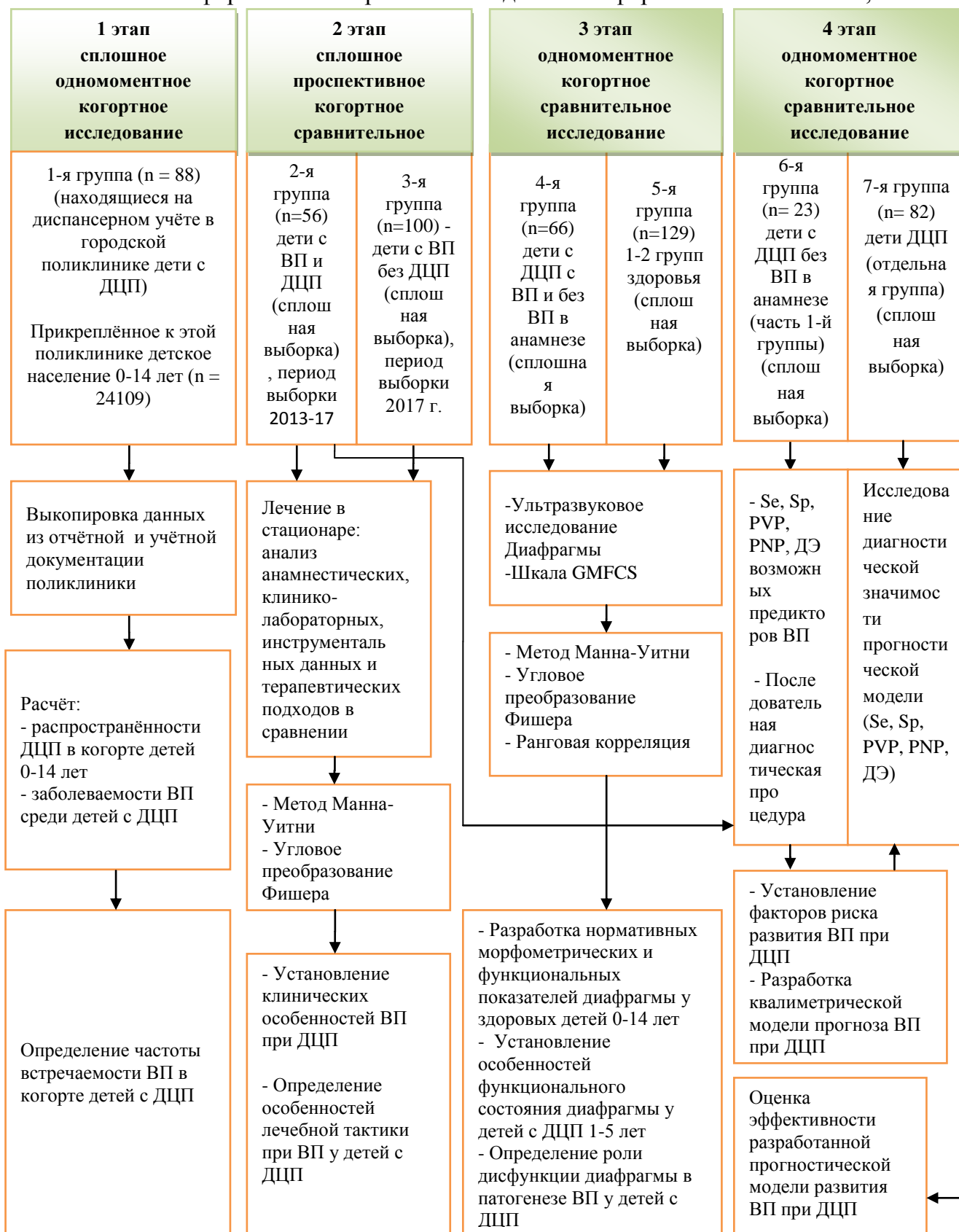


Рис. 1. Дизайн исследования

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Заболееваемость ВП в когорте детей 0-14 лет с ДЦП.** По данным статистической отчётности среднесноголетняя распространённость ДЦП среди прикрепленного к ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» населения (2015-18 г.г.) составила 3,59 на 1000 детей 0-14 лет ( $88 : 24490 \times 1000 = 3,59$ ), что укладывается в диапазон соответствующего показателя г. Нур-Султан, Республики Казахстан, в России и мире. Заболееваемость ВП среди детей с ДЦП в 2015-18 г.г. составила 56,2‰ – 69,0‰ – 69,8‰ – 79,5‰. Среднесноголетний показатель заболееваемости составил за указанный период 68,2‰, что значительно превышало аналогичный показатель в общей популяции детей 0-14 лет прикрепленного населения (11,4‰) за этот же период. Накопленная заболееваемость ВП среди детей 0-14 лет с ДЦП составила  $77 : 88 \times 1000 = 875,1‰$ , при этом один случай ВП был зарегистрирован у 23-х, 2 случая – у 18-ти, 3 – у 6-ти детей с ДЦП (48,9%, 38,3% и 12,8%, соответственно, в структуре болевших ВП детей с ДЦП). Установленные закономерности можно связать со склонностью детей с ДЦП к заболееваниям нижних дыхательных путей, а деление всех детей с ДЦП на имевших ВП в анамнезе (в т.ч. со склонностью к повторным эпизодам заболеевания) – 47 человек из 88 (53,4%), и не болевших ВП (41 ребёнок, 46,6%), определяет необходимость поиска факторов риска развития пневмонии, связанных в первую очередь с клиническими особенностями самого ДЦП.

**Клинико-лабораторные особенности ВП при ДЦП у детей.** При сравнении 2-й (ВП+ДЦП) и 3-й (ВП без ДЦП) групп наблюдения гендерных различий не установлено: в обеих группах преобладали мальчики (2 гр. – 58,9%, 3 гр. – 62,0%;  $p > 0,05$ ). Возрастная структура детей 3-й группы с ВП отражала более частую заболееваемость детей раннего возраста (66,0% детей первых 3 лет жизни). В структуре пациентов с ВП и ДЦП имело место преобладание детей старше 3 лет (55,4% против 34,0% в гр.2;  $p < 0,01$ ), что можно связать со склонностью детей с ДЦП к ВП и в более старшем возрасте.

По среднему возрасту матери при рождении ребёнка, удельному весу поздно родивших матерей (старше 35 лет), удельному весу курящих группы не отличались между собой ( $p > 0,05$ ). Однако, неблагоприятное течение беременности чаще регистрировалось во 2-й группе, чем в 3-й: острые и хронические экстрагенитальные заболеевания в 44,6% и 28,0%,  $p < 0,05$ ; приём лекарственных препаратов в 28,0% и 11,0%,  $p < 0,05$ ; ранние или поздние гестозы в 89,3% и 21,0%,  $p < 0,01$ . Патологическое течение интранатального и болезни неонатального периодов статистически значимо чаще встречались у детей с ДЦП, чем в группе сравнения (48,2% и 23,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Это можно связать с влиянием указанных факторов на формирование, прежде всего, перинатальной неврологической патологии. Удельный вес вакцированных детей в соответствии с Национальным календарём Республики Казахстан во 2-й группе был статистически значимо меньше, чем у детей без ДЦП (67,8% и 89,0%,  $p < 0,01$ ), что было связано с большей частотой медицинских отводов у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы. У детей с ДЦП статистически значимо чаще имела место анемия (62,5% против 40,0% в 3-й группе,  $p < 0,01$ ), тогда как атопия и пищевая аллергия не имели подобных различий по частоте (12,5% и 15,0%, соответственно;  $p > 0,05$ ). Перенесённая ранее ВП регистрировалась чаще у детей 2-й группы (33,9% и 14,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Исследуемый случай пневмонии являлся вторым у 21,4% детей с ДЦП и у 10,0% - без ДЦП ( $p < 0,05$ ), третьим случаем – 12,5% и 4,00% ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом перенесённая на первом году жизни ВП

зарегистрирована в 23,2% случаев во 2-й группе и в 12,0% - в 3-й ( $p < 0,05$ ). Установленная закономерность отражает склонность к развитию пневмонии у детей с ДЦП.

Клиническими особенностями течения ВП во 2-й группе были: вторичная волна лихорадки (12,5% и 4,00%,  $p < 0,05$ ), приступообразный навязчивый кашель в дебюте заболевания (76,8% и 57,0%,  $p < 0,01$ ) и дистанционные хрипы (96,4% и 34,0%,  $p < 0,01$ ). Затруднение выделения мокроты при влажном кашле, требовавшее назначения медикаментозных (муколитики и мукокинетики) и физических (вибрационный массаж) методов разжижения и стимуляции отхождения мокроты, также было более характерным для пациентов 2-й группы (67,8% и 29,0%, соответственно,  $p < 0,01$ ). Это можно связать с ослаблением кашлевого рефлекса у пациентов с ДЦП.

Частота встречаемости различных видов локальной физикальной симптоматики не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах (2-я группа – 87,5%; 3-я – 88,0%;  $p > 0,05$ ), однако, в группе пациентов с ДЦП чаще регистрировалось локальное ослабление дыхания над очагом поражения (67,5% и 40,0%;  $p < 0,01$ ). Хрипы чаще регистрировались у детей с ДЦП, чем в группе сравнения (96,4% и 69,0%;  $p < 0,01$ ). Причём, стойкие влажные хрипы длительностью более 7 дней от момента их регистрации чаще отмечались во 2-й группе пациентов (60,7% и 40,0%;  $p < 0,05$ ).

Как известно, бронхообструктивный синдром, не является типичным для пневмонии. Однако, во 2-й группе он регистрировался статистически значимо чаще (23,2% и 8,0%;  $p < 0,01$ ). Можно полагать о более частом развитии пневмонии у детей с острым обструктивным синдромом при наличии у них ДЦП. Кашель у детей при ВП и ДЦП был более длительным (9(5-10) и 6(4-8) дней, соответственно,  $p < 0,05$ ), как и влажные локальные или диффузные хрипы по данным аускультации (8(4-10) и 6(3-9) дней,  $p < 0,05$ ).

Рентгенологическая характеристика ВП свидетельствует о преобладании в группе с ДЦП двустороннего поражения лёгких. Статистически значимых различий в структуре форм пневмонии в сравниваемых группах не установлено ( $p > 0,05$ ).

Тяжесть ВП у детей с ДЦП чаще, чем в группе сравнения, усугублялась ГЭР с микроаспирацией, рвотой (21,4% и 4,00%;  $p < 0,01$ ), дисфагией (37,5% и 0,00%). Судорожный синдром чаще регистрировался во 2 группе (8,9% и 3,00%;  $p < 0,05$ ). Это может отражать более характерную склонность к судорожным реакциям детей с органическим поражением центральной нервной системы при действии токсико-гипоксических факторов. Белково-энергетическая недостаточность, отягощающая течение заболевания выявлена только среди детей с ДЦП – в 26,8% случаев.

У детей с ДЦП пневмония чаще протекала с более выраженной ДН. Пациенты без ДН во 2 группе составили 8,90%, в 3 – 33,0% ( $p < 0,05$ ), с ДН-1 44,7%, и 44,0%, соответственно ( $p > 0,05$ ), с ДН-2 – 32,1% и 20,0%, соответственно ( $p < 0,05$ ), с ДН-3 – 14,3% и 3,00%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Результаты проводимой всем детям пульсоксиметрии при поступлении в стационар характеризовались более низкими показателями сатурации кислорода у детей с ДЦП: 89(86-95)% и 94(90-97)%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Заболевание ВП обостряло неврологические симптомы ДЦП. Наиболее тяжелое течение ВП отмечено при атонико-атактической форме ДЦП. Обострение неврологической симптоматики характеризовалась выраженностью лабиринтно-

тонического рефлекса, усилением гиперкинезов и нейродинамическими сдвигами на гипоталамо-подкорковые структуры, судорожным синдромом.

Показатели лейкограммы общего анализа крови у детей 2 и 3 групп не имели статистически значимых различий: нейтрофильный лейкоцитоз в 85,7% и 91,0% случаев, соответственно; сдвиг влево до юных форм – в 21,4% и 25,0%; токсическая зернистость нейтрофилов – в 14,3% и 15,0% ( $p > 0,05$  для всех сравниваемых показателей).

У детей с ДЦП чаще, чем в 3 гр., диагностировался слизисто-гнойный эндобронхит (75,7% и 32,6%,  $p < 0,01$ ), реже – катаральный (24,3% и 67,4%,  $p < 0,01$ ).

Из табл. 1 следует, что в структуре этиологически значимых бактериальных возбудителей ВП у детей с ДЦП важное место занимает *Streptococcus pneumoniae*. Другие бактериальные возбудители обнаруживались значительно более редко.

ДНК рино- и РС-вируса статистически значимо более часто обнаруживали у детей с ВП без ДЦП ( $p < 0,05$ ). Как известно, пневмонии часто предшествует вирусная респираторная инфекция, которая способствует более лёгкому распространению бактериальной инфекции в терминальные бронхиолы и альвеолы. Не исключено, что при ДЦП изначально имеют место свойственные этой патологии неблагоприятные факторы, способствующие первичному бактериальному обсеменению нижних дыхательных путей с развитием бактериального воспаления даже без предшествующей вирусной респираторной инфекции: микроаспирации, гиповентиляция лёгких, слабость дыхательной мускулатуры, общая гипокинезия и др.

Таблица 1

Сравнительная характеристика возбудителей ВП у детей 2-й и 3-й групп по данным исследования промывных вод бронхиального дерева (абс. / %)

Патогены	1-я группа n = 37	2-я группа n = 46	P
Возбудитель обнаружен (абс / %)	25 / 67,6	39 / 84,8	< 0,05
В том числе			
Риновирус (абс / %)	2 / 8,00	8 / 20,5	< 0,05
Респираторно-синцитиальный вирус (абс / %)	1 / 4,00	7 / 17,9	< 0,05
Аденовирус (абс / %)	2 / 8,00	0 / 0,00	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (абс / %)	13 / 52,0	11 / 28,2	< 0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> (абс / %)	0 / 0,00	3 / 7,69	-
<i>Streptococcus viridans</i> (абс / %)	0 / 0,00	1 / 2,60	-
<i>Haemophilus influenzae</i> (абс / %)	1 / 4,00	3 / 7,69	> 0,05
<i>Acinetobacter</i> (абс / %)	2 / 8,00	5 / 12,8	> 0,05
<i>Enterobacter</i> (абс / %)	2 / 8,00	2 / 5,13	> 0,05

**Особенности лечебных подходов при ВП у детей с ДЦП.** Более тяжёлое течение ВП у детей с ДЦП явилось причиной более частой госпитализации их в ОРИТ (32,1% и 12,0%,  $p < 0,01$ ). По этой же причине длительность нахождения в ОРИТ пациентов 2 гр. была более продолжительной: необходимость нахождения в этом отделении более 3 суток была у всех 18 пациентов 2 гр. (100,0%), в то время как в 3 гр. – в 9 случаях из 12 (75,0%,  $p < 0,01$ ). Показаниями для перевода на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) были ДН-3 (по показателям газового состава крови) и/или трудно купируемый судорожный синдром. При этом в ИВЛ нуждались 14,3% детей 2 гр. и 5,00% - 3 группы ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе пациентов, госпитализированных в ОРИТ, отмечались более выраженные гипоксемия, гиперкапния, а также газовый ацидоз.

Более тяжёлое течение ВП во 2 гр. являлось причиной более частого назначения второго курса антибактериальной терапии – 23,2% и 11,0%, соответственно ( $p < 0,05$ ). Пациентам с ДЦП чаще назначалась комбинация муколитических препаратов вследствие более трудного отхождения мокроты: в 37,5% случаях против 9,0% в 3 группе ( $p < 0,01$ ). Вибрационный массаж грудной клетки, направленный на улучшение дренажной функции бронхиального дерева чаще назначался пациентам 2-й гр. - 82,1% и 25,0% ( $p < 0,01$ ). Детям с ВП и ДЦП чаще назначались бронхолитики (23,2% и 8,0%, соответственно;  $p < 0,01$ ). Оксигенотерапия проводилась 33,9% детей 2 гр. и 15,0% - третьей ( $p < 0,05$ ).

Дети с ДЦП нуждались в более длительном пребывании в стационаре, чем пациенты с ВП без ДЦП - 9 (7-10) и 6 (5-7) койко-дней, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Особенности функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП. Роль дисфункции диафрагмы при ДЦП в патогенезе ВП у детей.** В таблице 3 представлены разработанные нами впервые возрастные (0-14 лет) показатели функционального состояния диафрагмы у здоровых детей. Установлено увеличение с возрастом толщины мышечного слоя диафрагмы на вдохе и выдохе и её экскурсии (ТМДвдСД, ТМДвыдСД и ЭКСД, ЭКФД). ФУТСД наоборот, с увеличением возраста имела тенденцию к уменьшению. Разница между ЭКФД и ЭКСД увеличивалась с возрастом. При расчете показателя дискриминантной функции наличия ДД(+) во всех возрастных группах установлено отсутствие дисфункции во всех случаях (в 100,0% - ДД(-)). Во всех возрастных группах отсутствовали статистически значимые гендерные различия по всем показателям ( $p > 0,05$ ). Поэтому в качестве нормативных в дальнейшем использовали представленные в табл. 2 общие для обоего пола параметры.

Таблица 2

Показатели функционального состояния диафрагмы здоровых детей 0-14 лет разных возрастных групп (Me (Q1-Q3))

№	Возрастная группа	ТМДвдСД (см)	ТМДвыдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКСД (см)
1	До 1 года n=20	0,20 (0,19-0,24)	0,16 (0,15-0,20)	0,20 (0,20-0,24)	1,40 (1,25-1,55)	2,00 (1,90-2,30)	0,70 (0,50-0,85)
2	1 – 2 года n=15	0,24 (0,20-0,26)	0,20 (0,17-0,22)	0,17 (0,14-0,20)	1,70 (1,52-2,00)	2,50- (2,12-3,00)	0,80 (0,60-1,07)
3	3 – 5 лет n=16	0,26 (0,23-0,29)	0,22 (0,20-0,27)	0,15 (0,10-0,20)	2,20 (1,80-2,30)	3,00 (2,70-3,80)	1,20 (0,90-1,60)
4	6 – 10 лет n=38	0,28 (0,26-0,32)	0,24 (0,20-0,27)	0,14 (0,10-0,19)	2,30 (2,00-2,40)	3,20 (2,80-3,40)	1,25 (0,80-1,20)
5	11–14 лет n=40	0,32 (0,30-0,40)	0,28 (0,25-0,35)	0,13 (0,12-0,19)	2,40 (2,00-2,60)	3,55 (3,20-3,77)	1,25 (0,97-1,40)
6	0 – 14 лет n=129	0,26 (0,22-0,30)	0,21 (0,18-0,25)	0,17 (0,12-0,20)	2,00 (1,60-2,00)	2,90 (2,35 – 3,50)	1,00 (0,70-1,35)

Поскольку в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" направляются дети с ДЦП от 1 года до 5 лет, из которых сформирована 4-я группа наблюдения, то для сравнительного анализа показателей функционального состояния диафрагмы взята часть 5-й группы в возрасте от 1 до 5 лет (31 из 129 человек). При сравнении 4-й и 5-й групп возрастных и гендерных различий не было ( $p > 0,05$  в обоих случаях): возраст в годах как 4-й, так и 5-й группы составлял 4 (2-5) лет; соотношение мальчики / девочки в 4-й группе составило 47/18 (71,0/29,0 %), в 5-й - 18\13 (58,0 / 42,0 %).

Из табл. 3 следует наличие статистически значимых различий ( $p < 0,05$ ) по всем показателям между пациентами с ДЦП и здоровыми во всех возрастных группах. У больных ДЦП имело место утолщение мышечного слоя диафрагмы как на вдохе (в 1,5 раза), так и на выдохе (в 1,6 раза). При этом, у 38 пациентов (57,6%) зарегистрировано превышение указанных показателей 75-го перцентиля здоровых.

Таблица 3

Сравнительная оценка функциональных параметров диафрагмы у детей с ДЦП 1-5 лет и здоровых (Me (Q1-Q3))

Возрастная группа		ТМДвдСД (см)	ТМДвыдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКСД (см)	ДД(+) (%)
1-2 года	1 n=32	0,29 (0,25-0,35)* <sup>o</sup>	0,26 (0,21-0,31)* <sup>o</sup>	0,11 (0,10-0,12)* <sup>o</sup>	1,61 (0,95-2,10)* <sup>o</sup>	2,28 (1,77-3,00)*	0,50 (0,35-1,30)* <sup>o</sup>	28,1 <sup>δ</sup>
	2 n=15	0,24 (0,20-0,26)	0,20 (0,17-0,22)	0,17 (0,14-0,20)	1,70 (1,52-2,00)	2,5- (2,12-3,00)	0,80 (0,60-1,07)	0,00
3 – 5 лет	1 n=34	0,45 (0,29-0,50)*	0,43 (0,36-0,45)*	0,09 (0,06-0,12)*	1,73 (1,50-2,00)*	2,35 (1,85-3,00)*	0,60 (0,30-1,20)*	58,8
	2 n=16	0,26 (0,23-0,29)	0,22 (0,20-0,27)	0,15 (0,10-0,20)	2,20 (1,80-2,30)	3,00 (2,70-3,80)	1,20 (0,90-1,60)	0,00
1- 5 лет	1 n=66	0,40 (0,28-0,48)	0,36 (0,25-0,45)	0,10 (0,07-0,12)	1,70 (1,50-2,00)	2,30 (1,80-3,00)	0,55 (0,30-1,20)	43,9
	2 n=31	0,25 (0,22-0,30)*	0,21 (0,20-0,26)*	0,16 (0,12-0,20)*	2,00 (1,8-2,20)*	2,90 (2,35 – 3,50)*	1,00 (0,70-1,35)*	0,00

Примечание: 1-дети с ДЦП (4-я группа); 2 - здоровые (5-я группа); \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по методу Манна-Уитни между 1 и 2; <sup>o</sup> - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по методу Манна-Уитни между пациентами 1-2 года и 3-5 лет; <sup>δ</sup> - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по методу углового преобразования Фишера между пациентами 1-2 года и 3-5 лет.

Большой показатель толщины мышечного слоя и установленная прямая связь между ТМДвдСД и возрастом в годах ( $r = 0,730$ ;  $p = 0,043$ ), ТМДвыдСД и возрастом ( $r = 0,354$ ;  $p = 0,003$ ) у пациентов с ДЦП, косвенно свидетельствуют о наличии прогрессирующей гипертрофии мышцы диафрагмы в условиях нарушения её иннервации. У здоровых также отмечен физиологический рост толщины мышечного слоя диафрагмы с возрастом при наличии прямых связей между ТМДвдСД и возрастом в годах ( $r = 0,563$ ;  $p = 0,022$ ), ТМДвыдСД и возрастом ( $r = 0,296$ ;  $p = 0,002$ ). Однако, у детей с ДЦП степень утолщения мышечного слоя диафрагмы с увеличением возраста от 1 до 5 лет была более значительной (ТМДвдСД – на 50,0%; ТМДвыдСД – на 60,0%), чем у здоровых (ТМДвдСД – на 20,0%; ТМДвыдСД – на 18,2%). Установленные закономерности свидетельствуют о том, что утолщение мышцы диафрагмы с увеличением возраста у больных с ДЦП происходит и за счёт прогрессирующей гипертрофии. Косвенные признаки гипертрофии мышечного слоя диафрагмы сочетались с более низким показателем её сократимости: во всех возрастных группах зарегистрировано статистически значимое более низкое значение ФУТСД у детей с ДЦП, по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ). Логично полагать об «утомлении» диафрагмы в условиях её компенсаторной гипертрофии. Более низкий показатель ЭКСД свидетельствует о снижении функциональной активности диафрагмы у детей с ДЦП, а более низкие показатели ЭКФД и ЭКФД-ЭКСД – о снижении её резервных возможностей по увеличению экскурсии. О прогрессирующем с возрастом снижении сократимости диафрагмы на фоне её гипертрофии у детей с ДЦП свидетельствуют статистически значимые связи (ТМДвдСД-ФУТСД:  $r = - 0,446$ ,  $p = 0,000$ ; ТМДвыдСД-ФУТСД:  $r = - 0,382$ ,  $p = 0,002$ ;

возраст-ФУТСД:  $r = - 0,505$ ,  $p = 0,000$ ). Описанные функциональные особенности диафрагмы у детей с ДЦП в своей совокупности определяют развитие дисфункции диафрагмы, которая диагностирована у 29 из 66 детей 4-й группы наблюдения с ДЦП (43,9%), при отсутствии таковой у всех здоровых.

Установленные закономерности позволили разработать представленную на рис. 2 схему последовательных звеньев патогенеза поражения диафрагмы и связанных с этим дыхательных расстройств в условиях нарушения иннервации исследуемого органа при ДЦП.

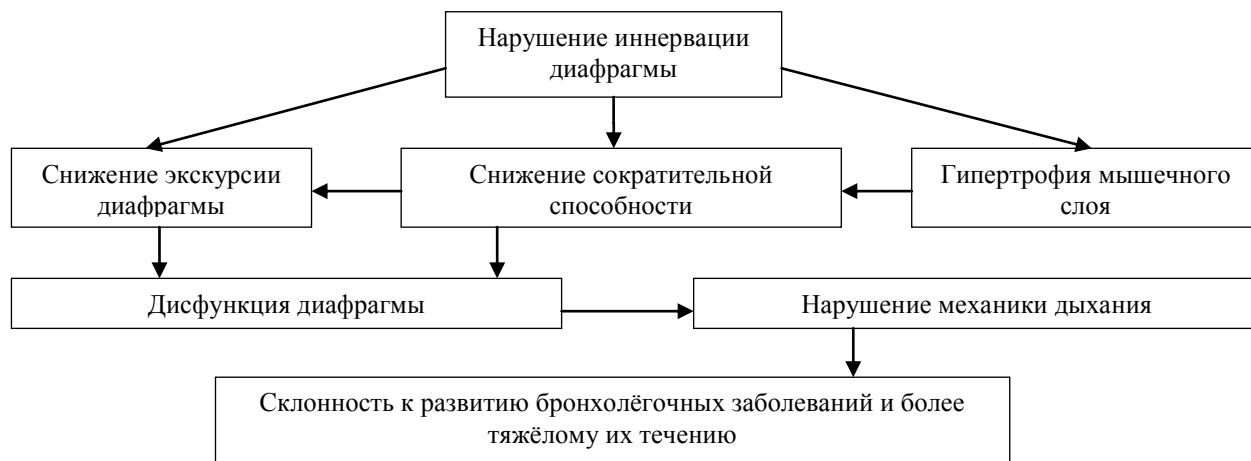


Рис. 2 Патогенетические звенья формирования дисфункции диафрагмы и связанного с ней нарушения механики дыхания у детей с ДЦП.

Таблица 4

Анализ показателей функционального состояния диафрагмы в зависимости от формы ДЦП Me(Q1-Q3)

Форма ДЦП и здоровые	ТМДвдСД (см)	ТМДвдвдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКФД (см)	ДД(+)(%)
Спастическая n=39	0,39 (0,28-0,50)*	0,34 (0,26-0,45)*	0,13 (0,06-0,11)*	1,8 (1,6-2,0)*	2,6 (2,0-3,0)*	0,80 (0,50-1,00)*	20,5
Гемиплегическая n=9	0,41 (0,31-0,53)* <sup>o</sup>	0,38 (0,27-0,47)* <sup>o</sup>	0,09 (0,05-0,12)* <sup>o</sup>	1,7 (1,48-2,0)*	2,1 (1,73-3,3)* <sup>o</sup>	0,05 (0,02-0,80)* <sup>o</sup>	77,8 <sup>δ</sup>
Гиперкинетическая n=7	0,36 (0,2-0,48)* <sup>o</sup>	0,34 (0,17-0,42)*	0,07 (0,04-0,14)* <sup>o</sup>	1,5 (1,0-1,6)* <sup>o</sup>	1,9 (1,7-2,2)* <sup>o</sup>	0,04 (0,02-0,06)* <sup>o</sup>	85,7 <sup>δ</sup>
Атонико-атакисическая n=11	0,32 (0,26-0,47)* <sup>o</sup>	0,29 (0,22-0,41)* <sup>o</sup>	0,09 (0,08-0,14)* <sup>o</sup>	1,6 (1,2-2,1)* <sup>o</sup>	2,35 (1,77-2,97)* <sup>o</sup>	0,80 (0,55-1,1)*	72,7 <sup>δ</sup>
Все формы ДЦП n=66	0,40 (0,28-0,48)*	0,36 (0,25-0,45)*	0,10 (0,07-0,12)*	1,70 (1,50-2,00)*	2,30 (1,80-3,00)*	0,55 (0,30-1,20)*	43,9
Здоровые n=31	0,25 (0,22-0,30)*	0,21 (0,20-0,26)*	0,16 (0,12-0,20)*	2,00 (1,8-2,20)*	2,90 (2,35 - 3,50)*	1,00 (0,70-1,35)*	0,00

Примечание: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по методу Манна-Уитни со здоровыми; <sup>o</sup> - статистически значимые различия со спастической формой ( $p < 0,05$ ) по методу Манна-Уитни; <sup>δ</sup> - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по методу углового преобразования Фишера со спастической формой.

Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют о том, что при всех формах ДЦП регистрировались однотипные отклонения в сравнении со здоровыми, однако выраженные в разной степени. Наиболее тяжёлое поражение диафрагмы имели гемиплегическая (включая двойную гемиплегию), гиперкинетическая и атонико-



атаксическая формы, по сравнению со спастической формой. При первых трёх формах отмечается наиболее тяжёлое течение ДЦП с резким ограничением подвижности пациента. В итоге – именно при этих формах ДЦП чаще регистрировалась дисфункция диафрагмы и снижение сократительной способности. Подтверждением наибольшей значимости степени ограничений двигательной активности, как индикатора выраженности нарушения моторных функций, явились статистически значимые связи уровней моторных функций (шкала GMFCS) с ТМДвдСД ( $r = 0,37$ ;  $p=0,03$ ), ТМДвыдСД ( $r = 0,45$ ;  $p=0,00$ ), ФУТСД ( $r = - 0,67$ ;  $p=0,01$ ), ЭКСД ( $r = - 0,47$ ;  $p=0,00$ ), ЭКФД ( $r = - 0,37$ ;  $p=0,01$ ), ЭКФД –ЭКФД ( $r = - 0,55$ ;  $p=0,02$ ). Выявлены статистически значимые различия в структуре уровней моторных функций среди 29 пациентов с ДД(+) и 37 с ДД(-). Определено статистически значимое преобладание удельного веса случаев с тяжёлыми двигательными нарушениями (ДД(+): I уровень – 0,00% , II – 24,1%, III – 27,6%, IV- 34,5% , V – 13,8%; ДД(-): I уровень – 21,6% , II – 67,6%, III – 8,10%, IV- 2,70% , V – 0,00%).

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о более значительных нарушениях функционального состояния диафрагмы, а также о более частой встречаемости тяжёлых моторных нарушений у детей с ДЦП и пневмонией в анамнезе. Наличие ВП в анамнезе статистически значимо связано с более тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS ( $\chi^2 = 11,3$ ;  $p = 0,024$ ). Установленные закономерности свидетельствуют о роли функциональных изменений диафрагмы, в первую очередь – её дисфункции, в развитии пневмонии.

Таблица 5

Сравнительный анализ пациентов с ДЦП с ВП и без неё в анамнезе по структуре уровней моторных функций (шкала GMFCS), сократительной способности диафрагмы и удельному весу детей с дисфункцией диафрагмы

Группы пациентов с ДЦП	Структура пациентов в % по уровню моторных функций (шкала GMFCS)					ФУТСД (доля ед.)	ДД(+) (%)
	I	II	III	IV	V		
Без пневмонии в анамнезе n=23	13,0	69,6	17,4	0,00	0,00	0,11 (0,07-0,14)*	13,0°
С пневмонией в анамнезе n=43	11,6	37,2	16,3	25,6 °	9,30 °	0,09 (0,06-0,11)	60,5
Все пациенты n=66	12,1	48,5	16,7	16,7	6,00	0,10 (0,07-0,12)	43,9

Примечание: статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) между группами пациентов с пневмонией и без неё в анамнезе: \* - по методу Манна-Уитни; ° - по методу углового преобразования Фишера.

**Сравнительная оценка предикторов ВП при ДЦП у детей.** Как следует из табл. 6, из числа определяющих общесоматический статус признаков в одинаковой степени высокочувствительных и высокоспецифичных предикторов развития ВП при ДЦП не установлено. Неблагоприятное течение беременности оказалось высокочувствительным, но низкоспецифичным. Это объясняется его влиянием на формирование, прежде всего ДЦП, а не пневмонии. Такие факторы, как ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в неонатальном периоде, внутриутробная инфекция, БЛД обладают низкой чувствительностью ввиду относительно нечастой встречаемости и высокой специфичностью, что можно логично связать с известным влиянием их на состояние иммунитета, определяющих склонность к инфекционному поражению органов дыхания [Е. Eber et al., 2013 г.; Н.Н. Каладзе и соавт., 2014 г.].

**Операционные характеристики возможных факторов  
риска развития пневмонии у ребёнка с ДЦП**

№	ПРИЗНАК	Se	Sp	PVP	PVN	ДЭ
<b>Общий соматический статус</b>						
1	Пол	-	-	-	-	-
1.1.	М	58,9	56,5	71,7	69,7	57,7
1.2.	Ж	41,1	43,5	69,7	71,7	42,3
2	Возраст	-	-	-	-	-
2.1.	до 3-х лет	51,8	82,6	87,9	58,7	67,2
2.2.	3 - 6 лет	32,1	43,5	58,1	20,8	37,8
2.3.	старше 6 лет	16,1	73,9	60,0	26,6	45,0
3	Недоношенность	33,9	82,6	82,6	33,9	58,3
4	Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания)	82,1	52,2	80,1	54,5	69,7
5	Неблагоприятное течение родов (асфиксия, слабость родовой деятельности, родовая травма)	48,2	43,5	67,5	25,6	45,9
6	Патология органов дыхания в неонатальном периоде (мекониальная аспирация, врождённая пневмония, дистресс)	32,1	87,0	85,7	34,5	59,6
7	Внутриутробная инфекция	37,5	91,3	91,3	37,5	64,4
8	БЛД	16,1	95,7	90,0	31,9	55,9
9	Наличие фоновой патологии со стороны др органов и систем	62,5	52,2	76,1	36,4	57,5
<b>Клинические особенности проявлений и осложнений ДЦП</b>						
10	ГЭР	62,5	87,0	87,5	36,4	66,9
11	Псевдобульбарный синдром	69,6	87,0	92,9	54,1	78,3
12	ГЭР и/или псевдобульбарный синдром (склонность к микроаспирациям)	66,1	82,6	90,2	50,0	74,4
13	Неподвижность пациента (IV-V уровни по GMFCS)	12,5	100,0	100,0	31,9	56,3
14	Деформация грудной клетки и позвоночника	69,6	60,9	81,3	45,2	65,3
15	Белково-энергетическая недостаточность	30,4	95,7	94,4	30,1	63,1
16	Наличие дисфункции диафрагмы	66,1	87,0	92,5	51,3	76,6
17	Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром	26,8	91,3	88,2	33,9	59,1
<b>Внешнесредовые и социальные факторы</b>						
18	Пассивное курение	58,9	82,6	89,2	45,2	70,8
19	Неполноценный уход за ребёнком дома	39,3	95,7	95,7	32,4	67,5
20	Отсутствие отдельной комнаты у ребёнка с ДЦП и/или скученность и/или малая жилая площадь (тесный респираторный контакт)	64,7	78,3	81,5	34,6	71,5
21	Низкий материальный уровень семьи	28,6	91,3	88,9	34,4	60,0
22	Наличие в семье больных с хронической бронхолёгочной патологией	17,9	78,3	71,4	28,1	48,1
23	Отсутствие регулярных курсов реабилитации в специализированных центрах	53,6	87,0	90,9	43,5	70,3
24	Ребёнок НЕ привит против пневмококковой инфекции	55,4	82,6	86,2	38,0	69,0

**Примечание:** чувствительность – Se; специфичность – Sp; прогностическая значимость положительного результата – PVP; прогностическая значимость отрицательного результата – PVN; диагностическая эффективность – ДЭ.

Из числа признаков, определяющих клинические особенности ДЦП, наибольшую прогностическую значимость имели ГЭР и псевдобульбарный синдром, которые способствуют развитию микроаспирации. Высокоспецифичным и высокочувствительным оказалась и дисфункция диафрагмы, что определяет нарушение механики дыхания и склонность к гиповентиляции. Абсолютно

специфичным ( $Sp=100,0\%$ ) оказалась неподвижность пациента – все пациенты с IV-V уровнями моторных функций (шкала GMFCS) имели в анамнезе повторные ВП. Высокоспецифичными с точки зрения развития ВП оказались белково-энергетическая недостаточность и трудно купируемый медикаментозно судорожный синдром. К высокоспецифичным внешнесредовым и социальным факторам относятся пассивное курение, неполноценный уход за больным ребёнком дома, отсутствие вакцинации и низкий материальный уровень семьи, отсутствие регулярных курсов восстановительного лечения в специализированных реабилитационных центрах. Модифицируемые факторы следует учитывать при организации конкретных мероприятий по профилактике пневмонии у детей с ДЦП в каждом конкретном случае.

**Разработка прогностической модели ВП при ДЦП у детей и оценка её эффективности.** Прогностическая модель развития ВП у детей с ДЦП разработана на основе байесовского подхода, предполагающего учёт всех не взаимосвязанных установленных нами предикторов в их совокупности. После исследования информативности каждого фактора риска методом последовательной диагностической процедуры, составлена квалиметрическая модель оценки прогноза развития пневмонии с ДЦП (табл. 7).

Таблица 7

Квалиметрическая оценка прогноза пневмонии у ребёнка с ДЦП

Признак	Баллы	
	Наличие признака	Отсутствие признака
Ранний возраст (до 3 лет)	+5	-2
Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания)	+2	-5
Внутриутробная инфекция	+6	-2
БЛД	+7	-1
ГЭР	+5	-1
Псевдобульбарный синдром	+7	-5
Деформация грудной клетки и позвоночника	+3	-3
Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром	+5	-1
Белково-энергетическая недостаточность	+8	-1
Дисфункция диафрагмы	+7	-4
Прививка против пневмококковой инфекции сделана	-1	+3
Ребёнок регулярно проходит реабилитацию в специализированных центрах	-3	+6
Пассивное курение	+5	-3
Неполноценный уход за ребёнком дома	+10	-2
Низкий материальный уровень в семье	+5	-1

В таблицу включены только информативные признаки (информативность признака  $> 0,5$ ). Пороговые уровни и ДК округляли до целых значений. Преимуществом разработанного подхода является учёт прогностической значимости всех информативных предикторов в их сочетании. Таблица используется следующим образом: рассчитывают алгебраическую сумму ДК наличия или отсутствия признака по всем (обязательное условие) включённым в таблицу предикторов. В случае получения суммы баллов +10 и более прогнозируют на 90% и более вероятность развития ВП у конкретного ребёнка, при сумме -10 и менее – отвергают это с вероятностью 90% и более. Диапазон суммы баллов от -10 до +10 свидетельствует о

неопределённом прогнозе, что требует использования разработанной таблицы в дальнейшем с учётом возможности «накопления» факторов риска, например, появление дисфункции диафрагмы в динамике наблюдения.

Эффективность разработанной прогностической модели в виде таблицы балльной оценки вероятности развития ВП при ДЦП у детей проверена на отдельной когорте пациентов с ДЦП (n = 82) расчётом показателей Se, Sp, PVP и PVN. Наличие или отсутствие ВП в анамнезе документировали при анализе учётной медицинской документации (амбулаторные карты) и выписок из поликлиник по месту жительства при направлении в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол". Использование квалитетической модели (таблица 7) показало её высокую прогностическую эффективность (таблица 8).

Таблица 8

Операционные характеристики балльной оценки вероятности развития ВП у детей с ДЦП

Результаты балльной оценки прогноза	Дети с ДЦП		Прогностическая ценность результатов
	Пневмония есть n = 61	Пневмонии нет n = 21	
Да	55	4	PVP=55:(55+4)х100%= <b>93,2 %</b>
Нет	6	17	PVN=17:(17+6)х100%= <b>73,9 %</b>
операционные характеристики	Se=55:(55+6)х100%= <b>90,1 %</b>	Sp=17:(17+4)х100%= <b>81,0 %</b>	

## ВЫВОДЫ

1. Рассчитанный на основе сплошного исследования среднемноголетний показатель заболеваемости ВП детей с ДЦП 0-14 лет составил 68,2‰ против 11,1‰ в общей популяции детей 0-14 лет г. Нур-Султан. Клинические особенности ВП на фоне ДЦП статистически значимо отличались более выраженными дыхательными расстройствами, признаками гипоксии, более частым двусторонним поражением лёгких, повторными эпизодами лихорадки, выраженным и более продолжительным вовлечением в патологический процесс бронхиального дерева, усугублением неврологической симптоматики. Вне зависимости от формы ДЦП наиболее тяжело и длительно протекает ВП у обездвиженных пациентов с тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS.

2. У детей с ДЦП установлены прогрессирующая с возрастом гипертрофия мышечной части диафрагмы, снижение сократительной способности и формирование дисфункции диафрагмы. Наиболее тяжёлое поражение диафрагмы имели гемиплегическая, гиперкинетическая и атонико-атаксическая формы, по сравнению со спастической формой. Дисфункция диафрагмы статистически значимо чаще регистрируется у пациентов с тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS. Доказана роль функциональных нарушений диафрагмы в развитии ВП: у детей с ВП чаще, чем у пациентов без ВП, регистрируются дисфункция диафрагмы со снижением сократительной способности; наличие ВП в анамнезе сопряжено с более тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS.

3. Определены наиболее чувствительные и специфичные факторы риска развития ВП у детей с ДЦП: общесоматические (ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в периоде новорождённости, внутриутробная инфекция и БЛД), характеризующие особенности ДЦП (ГЭР, псевдобульбарный синдром, дисфункция диафрагмы, белково-энергетическая недостаточность и судорожный синдром), внешнесредовые и социальные (пассивное курение, неполноценный уход за

ребёнком, низкий материальный уровень семьи, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и отсутствие регулярных курсов реабилитации пациентов). Абсолютным прогностическим критерием являются IV-V уровни моторных функций по шкале GMFCS независимо от формы ДЦП.

4. На основе последовательной диагностической процедуры разработана квалитетрическая модель прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учётом совокупного влияния включённых в неё установленных информативных предикторов. Доказана высокая диагностическая эффективность разработанной модели.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Установленные показатели заболеваемости ВП детей с ДЦП необходимо учитывать организаторам педиатрической службы для планирования ресурсов здравоохранения при оказании медицинской помощи этому контингенту пациентов.

Неврологам и педиатрам, осуществляющим диспансеризацию детей с ДЦП, рекомендуется направление пациентов не реже одного раза в год на ультразвуковое исследование диафрагмы с целью своевременной диагностики её дисфункции как фактора риска развития бронхолёгочной патологии, включая ВП. Рекомендуется при исследовании диафрагмы детям с ДЦП использовать разработанные в настоящем исследовании нормативные показатели для здоровых детей 0-14 лет.

Педиатрам первичного звена здравоохранения рекомендуется учитывать установленные предикторы развития ВП у детей с ДЦП и использовать разработанную квалитетрическую модель прогнозирования ВП для формирования группы риска по пневмонии в когорте пациентов с этой неврологической патологией с целью планирования и осуществления профилактических мероприятий в каждом конкретном случае.

Педиатрам первичного звена здравоохранения рекомендуется для профилактики ВП у детей с ДЦП реализовывать мероприятия, направленные на нивелирование или минимизацию влияния установленных модифицируемых факторов риска (внешнесредовых и социальных): обязательную вакцинацию детей с ДЦП, проведение регулярных курсов реабилитации, мер социальной поддержки семьям и борьбы с вредными привычками в семье.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### ***Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ***

1. **Айшауова, Р.Р.** Характеристика морфофункционального состояния диафрагмы у детей при детском церебральном параличе [Текст] / Р.Р. Айшауова, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Мещеряков // Дневник Казанской медицинской школы. - 2018. - №1. - С.35-39.
2. **Айшауова, Р.Р.** Особенности внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом [Текст] / Р.Р. Айшауова, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Скучалина, В.В. Мещеряков // Доктор.Ру. - 2018. - №5. - С. 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-149-14-18.
3. **Айшауова, Р.Р.** Факторы риска и прогнозирование пневмонии у детей с детским церебральным параличом [Текст] / Р.Р. Айшауова, В.В. Мещеряков, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Скучалина // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - №4. - С. 36-42. DOI 10.34822/2304-9448-2019-4-36-42

### *Работы, опубликованные в других изданиях*

1. Starosvetova, E. Characteristics of pneumonia in children with cerebral palsy / E. Starosvetova, S. Razumov, L. Skuchalina, **R. Aishauova** [Electronic resource] // The Faseb Journal. Boston. - April 2015. - vol.29. - №4. - LBP 739. Режим доступа: [https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fasebj.29.1\\_supplement.lb739](https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fasebj.29.1_supplement.lb739)
2. Старосветова, Е.Н. Пневмонии у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] / Е.Н. Старосветова, С.А. Разумов, **Р.Р. Айшауова**, Л.Н. Скучалина // Валеология. - 2015. - №1. - С.56-60.
3. Абдрахманова, С.Т. Детский церебральный паралич и респираторные заболевания [Текст] / С.Т. Абдрахманова, Л.Н. Скучалина, **Р.Р. Айшауова**, Е.Н. Старосветова // Педиатрия және бала хирургиясы. - 2015. - №1. - С. 15-18.
4. **Айшауова, Р.Р.** Функциональная характеристика диафрагмы при детском церебральном параличе у детей [Текст] / Р.Р. Айшауова // Матер. II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 21.10.2017). - Сургут: РИЦ, 2017. - С. 126-131.

### **СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ**

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВП – внебольничная пневмония

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлекс

ДД(+) – наличие дисфункции диафрагмы

ДД(-) – отсутствие дисфункции диафрагмы

ДК – диагностический коэффициент

ДН – дыхательная недостаточность

ДЦП – детский церебральный паралич

ДЭ – диагностическая эффективность

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ТМДвдСД – толщина мышцы диафрагмы на вдохе при спокойном дыхании

ТМДвыдСД - толщина мышцы диафрагмы на выдохе при спокойном дыхании

ФУТСД – фракция утолщения мышцы диафрагмы при спокойном дыхании

ЭКСД – экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании

ЭКФД – экскурсия диафрагмы при форсированном дыхании

PVN – прогностическая значимость отрицательного результата

PVP – прогностическая значимость положительного результата

Se - чувствительность

Sp - специфичность