

**САМИГУЛЛИНА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У  
ДЕТЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

**14.01.08 – педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Москва - 2020**

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Файзуллина Резеда Мансафовна**

**Официальные оппоненты:**

**Мельникова Ирина Михайловна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии №1, заведующая кафедрой

**Ильенкова Наталья Анатольевна** - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, кафедра детских болезней с курсом ПО, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита диссертации состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 года в «\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте <https://sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Бронхиальная астма (БА) - одно из наиболее распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей (Геппе Н.А., 2016; Балаболкин И.И., 2018; Martinez F.D., 2019). Дебют заболевания приходится на ранний возраст ребенка, однако диагноз зачастую устанавливается через несколько лет от начала заболевания (Мещеряков В.В. и др., 2012).

К причинам трудности диагностики БА у детей первых лет жизни относят широкую распространенность свистящих хрипов, сложность оценки функции внешнего дыхания (Ермакова М.К., 2016; Мизерницкий Ю.Л., 2015). Кроме того, эпизодические свистящие хрипы и кашель, являющиеся наиболее частыми симптомами, впервые появляются у детей на фоне вирусных инфекций (Зайцева О.В., 2017; Kwong C.G., 2019). Сложность постановки диагноза БА обусловлена также и тем, что отсутствуют четкие диагностические критерии для верификации диагноза в раннем возрасте (Овсянников Д.Ю. и др., 2017). В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на поиске предиктивных факторов, знание которых позволило бы выделить группу детей из группы риска по развитию БА (Мизерницкий Ю.Л., 2015; Мещеряков В.В., 2016).

Все вышеперечисленное обуславливает большой теоретический и практический интерес к проблеме диагностики БА у детей. Особенно актуальной является проблема своевременного выявления БА на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи, поскольку именно педиатры поликлиник первыми сталкиваются с проблемами со стороны респираторной системы ребенка.

В связи с чем, **целью настоящего исследования** является разработка метода диагностики бронхиальной астмы у детей на амбулаторном этапе на основе создания электронной компьютерной программы.

### Задачи исследования:

1. Провести анализ своевременности постановки диагноза бронхиальной астмы у детей и причины поздней диагностики.
2. Изучить клинические, лабораторные и функциональные показатели бронхиальной астмы у детей с учетом сроков постановки диагноза.
3. Провести комплексное изучение факторов риска, наблюдаемых в онтогенезе ребенка и оценить их значимость в формировании бронхиальной астмы.
4. Разработать и оценить эффективность электронной компьютерной программы для диагностики БА на амбулаторно-поликлиническом этапе.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Поздняя диагностика бронхиальной астмы и несвоевременное назначение терапии формируют клинические особенности заболевания с персистенцией аллергического воспаления, расширением спектра сенсibilизации, иммунологическими отклонениями, выраженными нарушениями функции внешнего дыхания и являются причиной недостаточного ответа на базисную терапию.
2. Анализ факторов риска, наблюдаемых в онтогенезе ребенка, позволил определить комплекс основных предикторов формирования бронхиальной астмы у детей.
3. Использование в работе педиатров на амбулаторно-поликлиническом этапе разработанной программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей», позволяет улучшить диагностику БА у детей и, соответственно, своевременно назначить адекватную базисную терапию.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в регионе был проведен ретроспективный и проспективный анализ своевременности диагностики БА у детей и установлена поздняя диагностика болезни на 3 [2; 4] года от начала клинических проявлений заболевания у 2/3 обследованных. Это приводило к несвоевременному назначению противовоспалительной терапии, прогрессированию и более тяжелому течению БА.

Впервые проведено комплексное изучение клинических, лабораторных и функциональных показателей у детей с БА с учетом своевременности постановки диагноза. Показано, что при позднем выявлении наблюдается неконтролируемое течение и формируется болезнь средней и тяжелой степени с ростом поливалентной аллергии, высокой активностью аллергического воспаления с увеличением числа тяжелых обострений и высокой потребностью в препаратах неотложной помощи.

Доказано, что у детей при поздней диагностике болезни имеет место расширение спектра сенсibilизации, отсутствуют элиминационные мероприятия и продолжается контакт с причинно-значимыми аллергенами, возрастает активность аллергического эозинофильного воспаления, эозинофильного катионного протеина в сыворотке крови.

Впервые показано, что у детей с несвоеременно установленным диагнозом БА и запаздыванием начала базисной терапии выявлен выраженный дисбаланс всех звеньев иммунной системы: со снижением количества Т-лимфоцитов (CD3+) и повышением количества В-лимфоцитов (CD19+), нарушением соотношения Т-хелперов/индукторов (CD3+/CD4+), снижением количества естественных киллеров (CD16+CD56+), а также дисиммуноглобулинемией со снижением уровня иммуноглобулина А, повышением

уровня иммуноглобулина G и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и незавершенным фагоцитозом. По мере удлинения срока до начала лечения иммунологические отклонения усугубляются.

Впервые установлено, что тяжесть нарушений ФВД прогрессирует по мере увеличения срока постановки диагноза. Доказано, что при поздней диагностике астмы и позднем начале базисной терапии восстановление функции внешнего дыхания происходит медленнее и служит причиной пролонгированных курсов противовоспалительного лечения с использованием более высоких доз препаратов.

Впервые проведен комплексный анализ факторов риска БА, включая наследственность, воздействующих на ребенка в ante-, peri- и постнатальном периодах его жизни, определены основные предикторы формирования заболевания, и разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» с высокими показателями ее чувствительности и специфичности, предназначенная для помощи в своевременной постановке диагноза, прежде всего, на амбулаторно-поликлиническом этапе.

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

Установлено, что в амбулаторной практике у детей имеет место запаздывание постановки диагноза БА. Показано, что наибольшие затруднения в диагностике болезни испытывают педиатры амбулаторно-поликлинического этапа. Использование в практической медицине электронной компьютерной программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» улучшает диагностические возможности как педиатров, так и аллергологов- иммунологов и помогает своевременно верифицировать БА у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и факторами риска.

Запоздавшая диагностика заболевания и отсроченное начало базисной терапии способствуют формированию выраженных нарушений функции внешнего дыхания у детей, являются причиной более тяжелого течения и требуют более длительных курсов противовоспалительных препаратов, что необходимо учитывать в работе с пациентами с БА.

Разработаны и внедрены в образовательный процесс, практическое здравоохранение Республики Башкортостан методические рекомендации: Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: метод. рекомендации/ сост.: Р.М. Файзуллина, Н.В. Самигуллина, В.В. Викторов – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2017. - с. 24.

## **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу педиатрического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Больница скорой медицинской помощи г.Уфа, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Детская поликлиника №2 г.Уфа, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан Детская поликлиника №5 г.Уфа, ООО «ММЦ «Клиника аллергологии и педиатрии». Теоретические положения и практические рекомендации диссертации используются в учебном процессе в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и включены в лекционный курс и практические занятия врачей-ординаторов, педиатров, аллергологов-иммунологов и пульмонологов, подготовлены и опубликованы методические рекомендации «Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста».

**Методология и методы исследования.** Методологическую основу работы составил комплекс клинико-anamnestических, иммунологических, функциональных методов обследования, аллергологических тестов, статистических исследований, проведенных ретро- и проспективно у детей с БА и детей, перенесших эпизоды бронхиальной обструкции в раннем возрасте. Собственные данные сопоставлялись с результатами ведущих отечественных и зарубежных ученых в области педиатрии и аллергологии-иммунологии.

Клиническое исследование одобрено локальным Междисциплинарным комитетом по этике федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Степень достоверности результатов исследования.** Обоснованность и достоверность научных положений определяется достаточным объемом проведенных исследований, применяемыми современными информативными методами исследования, статистической значимостью полученных данных, использованием критериев доказательной медицины. Полнота и глубина собственного материала в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов.

Сформулированные задачи соответствуют цели исследования. Результаты исследования, положения, выводы и практические рекомендации аргументированы фактическим материалом и анализом полученных данных.

**Апробация материалов диссертации.** Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на следующих конференциях: EAACI- WAO World Allergy

& Asthma Congress (Milan, Italy, 2013); Международной научной конференции «Инновационные медицинские технологии» (Москва, 2013); International Scientific Conference «Actual problems of science and education» (Marseilles, France, 2013); VII Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной науки» (Москва, 2013); 3<sup>rd</sup> Pediatric and Allergy Meeting-РААМ 2013 (Athens, Greece, 2013); XXIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013); International Scientific Conference «Fundamental and applied problems of medicine and biology» (Dubai, UAE, 2013); XII Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013); Международной научной конференции «Практикующий врач» (Рим-Флоренция, Италия, 2014); XXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); XXV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2015); XIII Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли» Inter-Medical (Москва, 2015); XXI Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения» (Москва, 2016), Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (14-15 апреля 2017, Самара), XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (17-20 октября 2017, Москва), XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (24-26 октября 2017, Москва), XXVIII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (16-19 октября 2018, Москва).

**Личный вклад автора.** Автором осуществлен анализ литературы по профилю диссертации, лично проведено обследование всех детей, включенных в исследование, анализ полученных данных, разработка и тестирование компьютерной программы для своевременной диагностики БА у детей, обоснование выводов и практических рекомендаций, направленных на совершенствование оказания медицинской помощи детям с патологией органов дыхания. Доля личного участия автора в получении и анализе материалов исследования составляет не менее 80%.

**Соответствие диссертации Паспорту научной специальности.** Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.08. – «Педиатрия. Медицинские науки», охватывающей проблемы изучения здоровья ребенка в процессе его развития, физиологии и патологии детского возраста, а также разработки методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 34 печатных работы, из них- 9 в печатных изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации для изложения основных результатов кандидатских

и докторских диссертаций по медицине, из них- 1 статья опубликована в журнале, индексируемом Scopus, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618821 от 08.08.2016г. Разработаны и внедрены в практическое здравоохранение методические рекомендации «Диагностика бронхиальной астмы у детей».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, научного литературного обзора, главы «Материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 202 страницах машинописного текста (без списка литературы - на 162 страницах), иллюстрирован 27 таблицами и 37 рисунками, содержит 1 приложение. Список литературы включает 308 источников, из них 174 - отечественных и 134 - зарубежных авторов.

**Благодарность.** Автор выражает глубокую благодарность за неоценимую помощь в разработке компьютерной программы инженеру-программисту Архипову А.В.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Материалы и методы исследования.** С 2011 по 2017 гг. под наблюдением находилось всего 405 детей, из них: 155 пациентов с диагнозом БА (средний возраст 7 [6; 8] лет), которые составили основную группу наблюдения; 155 клинически здоровых детей (средний возраст 7 [6; 9] лет), перенесших в раннем возрасте эпизоды бронхиальной обструкции, составивших контрольную группу; 95 детей раннего возраста с синдромом бронхиальной обструкции (средний возраст 3 [2; 5] года), составивших рабочую группу, при обследовании которых проводилась оценка диагностической эффективности программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей». Критериями включения детей в основную группу были: верифицированный диагноз БА (в соответствии с критериями Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017; Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации, 2016); отсутствие признаков обострения БА (период ремиссии); подписанное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, наследственных заболеваний, гельминтозов. Критерии включения в контрольную группу: клинически здоровые дети; указание в анамнезе на перенесенные в раннем возрасте эпизоды бронхиальной обструкции; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования у всех пациентов проведен ретроспективный анализ медицинской документации (амбулаторных карт, форм 112/у), причем у пациентов основной группы была определена своевременность постановки диагноза БА и возможные диагностические ошибки при наблюдении за ребенком до фактической постановки диагноза БА (в соответствии с критериями Национальной программы, 2017), после чего дети основной группы были распределены на подгруппы: со своевременной

постановкой диагноза БА (1 подгруппа) и с поздней постановкой диагноза БА (2 подгруппа). Своевременность постановки диагноза БА оценивалась по критериям Национальной программы и расчету астма-предиктивного индекса (API): ключевым критерием считалось персистирование симптомов на протяжении последнего года (3 и более эпизодов), особенно на фоне ОРВИ, физических нагрузок в сочетании с признаками аллергии на пищевые продукты, медикаменты, атопией у ребенка, наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям (особенно со стороны матери), сенсibilизацией к аэроаллергенам и отчетливым эффектом от бронхолитической терапии. Расчет параметра «запаздывание диагноза» проводился следующим образом:

[Запаздывание диагноза] = [возраст фактической постановки диагноза] - [возраст, в котором диагноз мог бы быть своевременно поставлен].

У всех детей проведены сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клиническое обследование, лабораторные и инструментальные исследования: общий анализ крови на медицинском гематологическом анализаторе AcT Diff 2 (Bacman Coulter), трехкратный анализ кала на яйца глист методом флотации, титр антител к гельминтам методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Вектор-Бест, Россия), риноцитограмма, аллергологическое и иммунологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, общий иммуноглобулин Е (IgE) методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА (Вектор-Бест, Россия), абсолютное и относительное количество Т- и В-лимфоцитов и их субпопуляций методом проточной цитометрии (EpicsXL-MCL, Beckman Coulter, реактивы Immunotech, Франция), иммуноглобулинов классов А, М, G методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА (Вектор-Бест, Россия), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом преципитации на спектрофотометре, фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарное число (ФЧ) и тест восстановления в цитоплазме нейтрофилов нитросинего тетразолия до формаза (НСТ-тест) (Латекс-FITC, BCM Diagnostics), эозинофильного катионного протеина (ECP) методом твердофазного хемилюминисцентного ИФА (Siemens Healthcare Diagnostics), оценка ФВД методом спирометрии (Spirolab II, MIR Medical, Италия). Кроме того, у детей основной группы определяли специфические IgE к пищевым, бытовым, пылевым, эпидермальным, грибковым и бактериальным аллергенам методом твердофазного неконкурентного непрямого ИФА (Вектор-Бест, Россия) и проводили кожно-аллергологическое тестирование с водно-солевыми экстрактами аллергенов методом скарификации (Микроген, Россия).

Детям основной группы была назначена базисная терапия, показаниями к которой являлись признаки отсутствия контроля над БА: частые приступы и высокая потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия; ограничение физической активности; нарушение сна; нарушения функции внешнего дыхания, сохраняющиеся в

межприступном периоде болезни. В качестве базисной терапии применяли ИГКС, комбинацию ИГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами и комбинацию ИГКС с блокаторами лейкотриеновых рецепторов. Базисная терапия назначалась по ступенчатому принципу согласно степени тяжести заболевания (Национальная программа, 2017). Сравнительную эффективность лечения у детей со своевременной и поздней постановкой диагноза оценивали с помощью динамического наблюдения за пациентами, включавшего клинический осмотр, оценку контроля, проверку дневника ПФМ, техники ингаляции и спирометрию с оценкой основных показателей (спирометр Spirolab II, MIR Medical, Италия) с регулярностью 1 раз в 3 месяца на фоне лечения. Для оценки уровня контроля БА был использован «Тест по контролю над астмой у детей» (C-ACT, Childhood Asthma Control Test) у детей 5-11 лет и АСТ-тест у детей старше 12 лет.

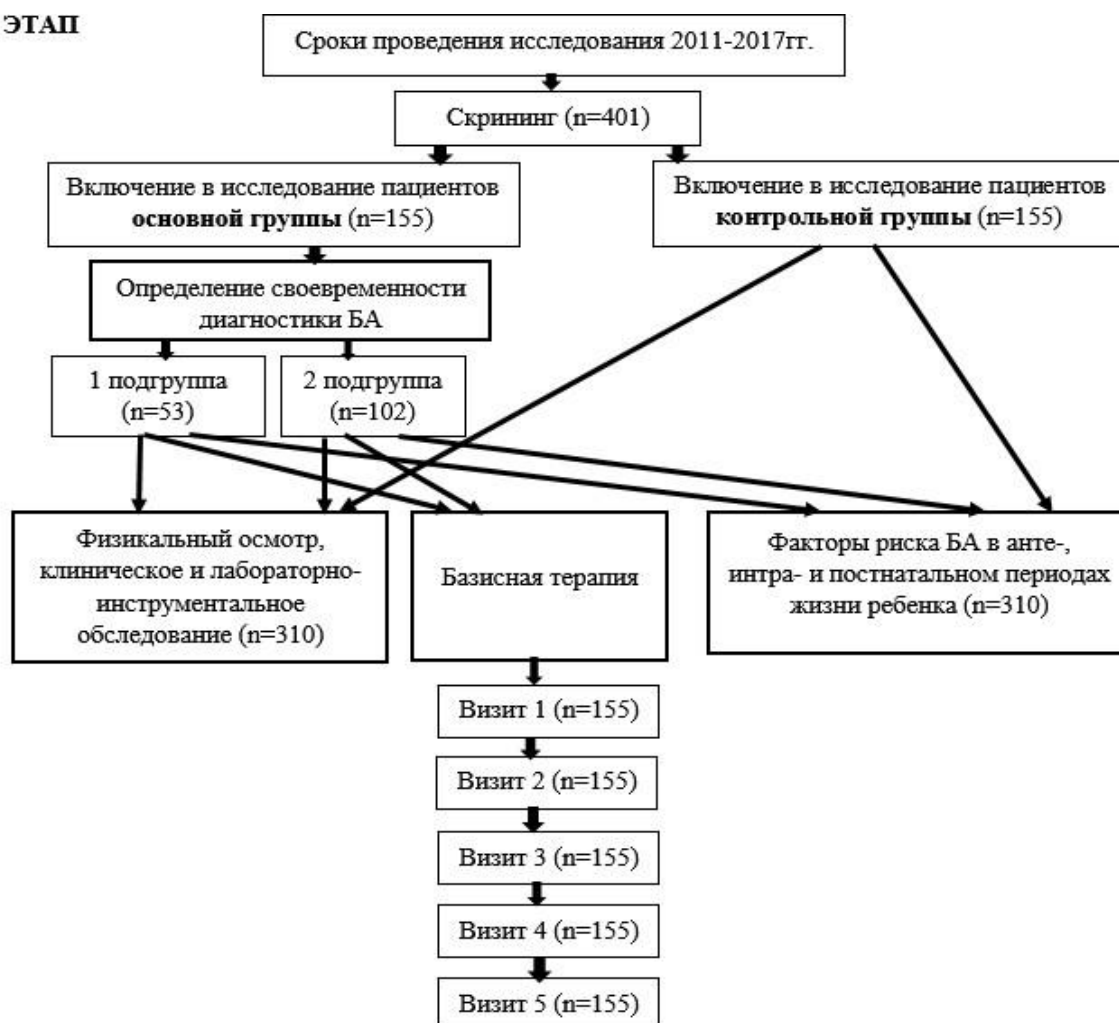
Для установления предикторов формирования БА осуществлено ретроспективное исследование «случай-контроль» с сопоставлением анамнестических и клинических данных детей основной и контрольной групп с применением последовательной диагностической процедуры Вальда, в основу которого положено применение последовательного критерия отношения вероятностей встречаемости различных признаков, с применением упрощенной формулы Байеса (Власов В.В., 1988; Гублер Е.В., 1990). Для математического подсчета диагностических коэффициентов признаков была разработана и внедрена в работу медицинских учреждений программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей», позволяющая определить заболевание на ранних этапах с вероятностью 95% (Windows, C++). Оценка эффективности метода проводилась при использовании программы в работе с детьми раннего возраста, наблюдавшихся в поликлиниках с эпизодами бронхиальной обструкции (95 пациентов).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Статистическая обработка материала проведена с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистической программы «Statistica 6.0» (StatSoft) и IBM SPSS Statistics 23. До проведения статистического анализа определялся характер распределения каждого признака с помощью вычисления критерия Шапиро-Уилка. Данный критерий применялся, так как исходно не были известны средние значения. Использование данного критерия является более предпочтительным, так как он является наиболее мощным и универсальным. При статистическом анализе использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий

количественных показателей между двумя группами оценивалась по критерию Манна-Уитни.

#### I ЭТАП



#### II ЭТАП

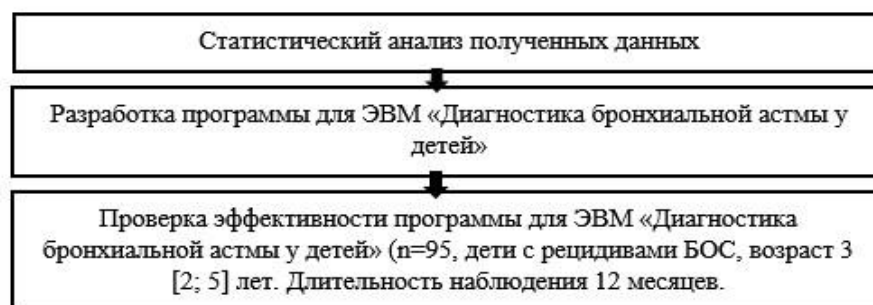


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Различия между несколькими группами изучались с помощью анализа вариаций (ANOVA) по критерию Краскелла – Уоллиса, затем проводилось попарное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни. Различия относительных показателей изучались по точному критерию Фишера (двусторонний). С целью оценки взаимосвязи отдельных факторов использовался корреляционный анализ: проводилось определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для каждого показателя вычислялся уровень его значимости. Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ . Для оценки роли факторов риска в формировании БА составлялась таблица

сопряженности и вычислялся показатель отношения шансов (ОШ), доверительный интервал по методу Woolf. С целью определения диагностической эффективности разработанной методики ранней диагностики БА у детей использовалось определение чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностической ценности положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов, диагностической эффективности (ДЭ). Оценка диагностической способности разработанного метода проводилась методом логистической регрессии с помощью ROC-анализа (Григорьев С.Г., 2016).

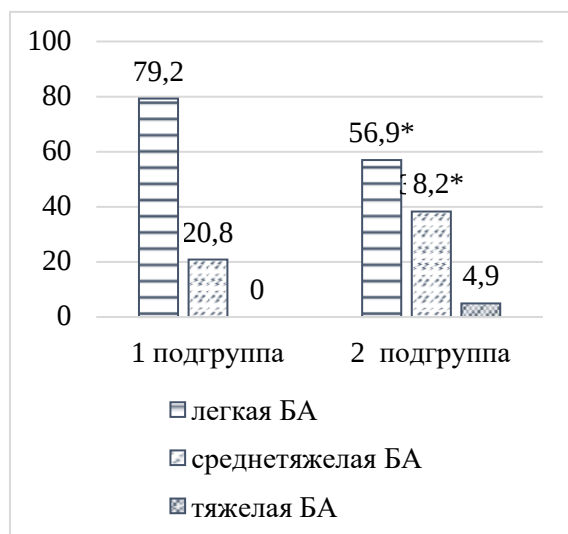
## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В основной группе наблюдения было 86/ 55,5% мальчиков и 69/ 44,5% девочек, в контрольной группе- 82/ 52,9% и 73/ 47,1% соответственно. Ретроспективный анализ позволил установить, что своевременно диагноз БА был выставлен лишь 53 /34,2% детям, а у 102/ 65,8% пациентов срок запаздывания диагноза варьировал от 1,5 до 8 лет от начала заболевания. Средний срок запаздывания постановки диагноза составил 3 [2; 4] года. В структуре диагнозов, с которыми наблюдались дети до постановки БА, преобладали острый и рекуррентный обструктивный бронхит. Наиболее часто диагноз БА устанавливался врачами педиатрами стационаров (101/ 65,2%), аллергологами-иммунологами поликлиник (18/ 11,6%) и стационаров (12/ 7,7%), в то время как педиатрами поликлиник диагноз был установлен лишь в 6/ 3,9% случаев.

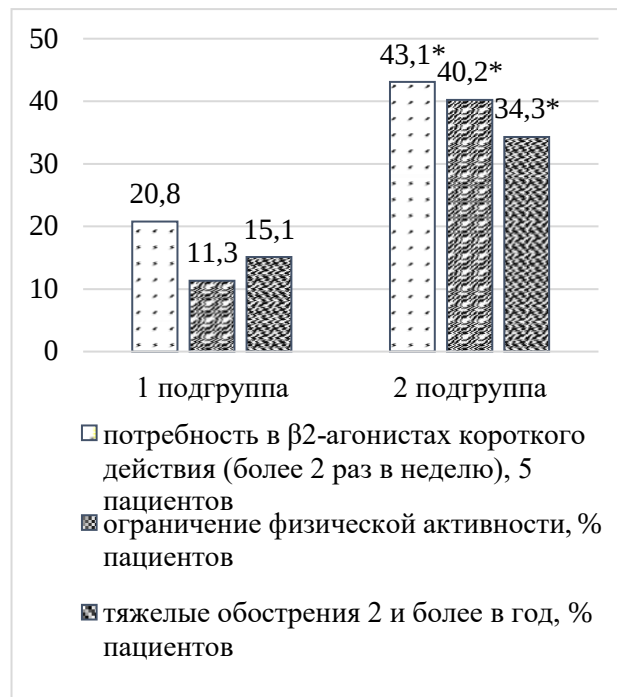
Сравнительный анализ клинического течения БА у детей со своевременной и поздней постановкой диагноза показал, что преобладала легкая степень заболевания у детей обеих подгрупп (42/ 79,2% в 1 подгруппе и 58/ 56,9% во 2 подгруппе,  $p=0,0001$ ), однако в 1 подгруппе число детей было статистически значимо больше, чем во 2 подгруппе (рис. 2). Установлено также статистически значимое преобладание пациентов со среднетяжелой БА во 2 подгруппе (соответственно 11/ 20,8% и 39/ 38,2%,  $p=0,001$ ). Тяжелая БА встречалась только во 2 подгруппе (5/ 4,9%). У детей с поздней диагностикой БА отмечались более частые случаи тяжелых обострений (6/ 11,3% в 1 подгруппе и 41/ 40,2% во 2 подгруппе,  $p=0,033$ ), ограничения физической активности (соответственно 8/ 15,1% и 35/ 34,3%,  $p=0,014$ ) и высокая потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия (более 2 раз в неделю) (соответственно 11/ 20,8% и 44/ 43,1%,  $p=0,008$ ) (рис. 3).

Лабораторное обследование позволило выявить у пациентов 2 подгруппы статистически значимое преобладание эозинофилии периферической крови (у 24/15,5% детей 1 подгруппы, у 68/43,9% 2 подгруппы и у 18/11,6% контрольной группы ( $p=0,015$ )), и назального секрета (у 29/18,7%, 75/48,4% и 3/1,9% соответственно,

( $p=0,020$ )). Средний уровень сывороточного IgE у детей с БА составил 210,0 [125,0; 350,0] МЕ/мл, причем у детей 1 подгруппы- 147,5 [125,0; 180,0] МЕ/мл, 2 подгруппы- 220,0 [180,0; 455,0] МЕ/мл ( $p<0,0001$ ).



**Рисунок 2 – Распределение детей основной группы по степени тяжести БА.** Примечание: \*-  $p<0,05$



**Рисунок 3 – Потребность в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, тяжелые обострения и ограничение физической активности в подгруппах детей.** Примечание: \*-  $p<0,05$

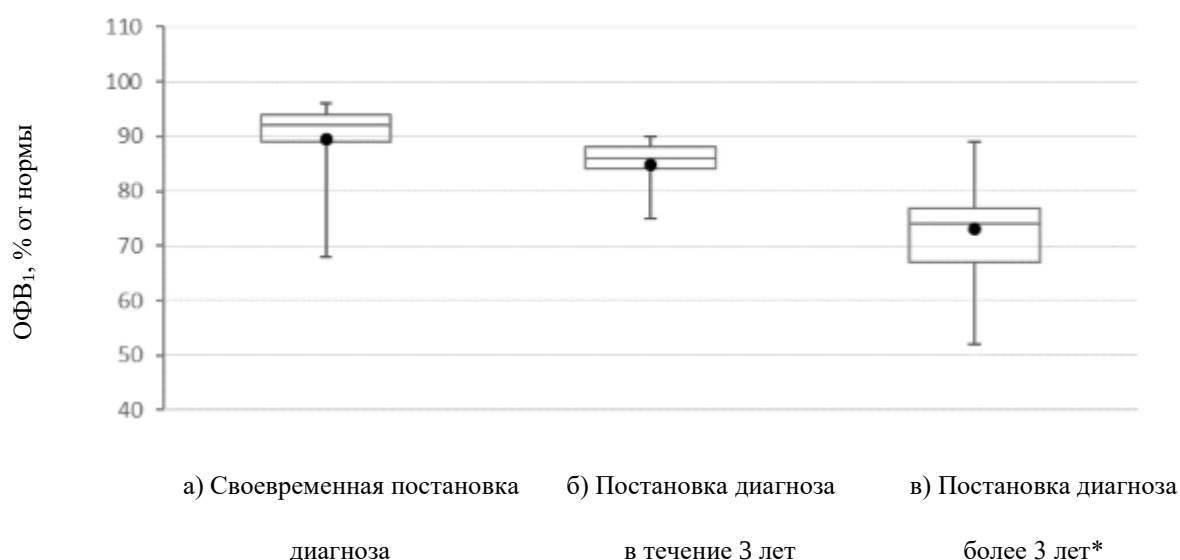
Уровень ЕСР также значительно преобладал у детей 2 подгруппы (24,6 [21,5; 27,1] мкг/л). У детей основной группы установлено преобладание бытовой аллергии – 105/68,4%, на 2-м месте- эпидермальной- 62/40,0%, на 3-м месте- пищевой- 54/34,8%, на 4-м месте-пыльцевой сенсibilизации- 41/26,5%. На долю грибковой и бактериальной аллергии приходились лишь единичные случаи. У 12/7,8% пациентов значимый аллерген не был установлен. Значимых различий в этиологии заболевания между пациентами 1 и 2 подгрупп не было. Однако, моновалентная аллергия регистрировалась у 8/15,1% детей 1 подгруппы и 7/6,9% детей 2 подгруппы, бивалентная - у 18/34,0% и 24/23,5%, поливалентная- у 27/50,9% и у 71/69,6% соответственно ( $p<0,05$ ). Установленные изменения прогрессировали по мере увеличения срока запаздывания диагноза. Корреляционный анализ значимых аллергенов и срока запаздывания постановки диагноза показал наличие прямой слабой связи ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ) между возрастом числа причинно-значимых аллергенов у детей и задержки в постановке диагноза, и не

было установлено корреляционной взаимосвязи ( $r=0,0027$ ,  $p>0,05$ ) между уровнем общего IgE и сроком запаздывания диагноза.

Иммунологическое обследование детей показало, что у пациентов 2 подгруппы наблюдается достоверное снижение ФАН (у 1 подгруппы- 51 [47; 53]% и у 2 подгруппы- 44 [41; 47]%,  $p<0,001$ ), ФЧ (5 [4; 5] и 4 [4; 5],  $p<0,05$ ) и метаболической активности фагоцитов (НСТ-теста) (0,41 [0,37; 0,46] усл. ед. и 0,33 [0,29; 0,38] усл. ед.,  $p<0,001$ ), снижение уровня IgA в 4,8 раза (соответственно 1,95 [1,80; 2,10] г/л и 0,40 [0,20; 0,45] г/л,  $p=0,030$ ), повышение уровня IgG в 1,3 раза (соответственно 12,10 [10,3; 13,3] г/л и 15,9 [14,30; 19,30] г/л,  $p<0,001$ ) и усиление образования ЦИК в 1,2 раза (соответственно 48 [46; 49] ед. ОП и 56 [51; 61] ед. ОП,  $p<0,001$ ), снижение относительного (соответственно 71,2 [68,8; 73,2]% и 52,5 [48,6; 56,7]%,  $p<0,0001$ ) и абсолютного (1,34 [1,29; 1,46] $\times 10^9$ /л и 0,77 [0,58; 0,92] $\times 10^9$ /л,  $p<0,0001$ ) количества Т-лимфоцитов (CD3+), увеличение относительного (11,5 [9,4; 12,6]% и 22,1 [18,2; 24,5]%,  $p=0,0002$ ) и абсолютного (0,18 [0,16; 0,26] $\times 10^9$ /л и 0,42 [0,34; 0,46] $\times 10^9$ /л,  $p<0,0001$ ) количества В-лимфоцитов (CD19+), снижение количества естественных киллеров (CD 16+CD56+) (17,7 [14,6; 19,3]% и 11,1 [9,5; 12,6]%,  $p<0,05$ ), нарушение соотношения CD3+/CD4+ (42,3 [40,7; 44,8]% и 33,7 [29,4; 36,8]%,  $p<0,05$ ) и по сравнению с 1 подгруппой и с контрольной группой. Было показано, что выявленные изменения усугублялись по мере увеличения срока запаздывания диагноза. Таким образом, поздняя диагностика БА и позднее начало лечения способствует у детей прогрессированию аллергического воспаления, расширению спектра сенсибилизации и формированию стойких нарушений в иммунной системе.

Особый интерес представило для нас изучение эффективности базисной терапии у пациентов с разными сроками постановки диагноза. Детям основной группы в соответствии с показаниями была назначена базисная терапия: при легкой степени БА применялись низкие дозы ИГКС, при БА средней тяжести назначались комбинация ИГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами или в комбинации с блокаторами лейкотриеновых рецепторов, при бронхиальной астме тяжелой степени преимущественно назначалась комбинация ИГКС с пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами. Доза препаратов подбиралась индивидуально в зависимости от тяжести заболевания. Исходная оценка ФВД показала, что в 1 подгруппе 42/ 79,2% и во 2 подгруппе 58/ 56,9% детей не имели вентиляционных нарушений ( $p=0,008$ ). У 9/ 17% детей 1 подгруппы и 30/ 29,4% 2 подгруппы были установлены легкие нарушения по обструктивному типу ( $p=0,119$ ), у 2/ 3,8% пациентов 1 подгруппы и 13/ 12,7% 2 подгруппы – умеренные нарушения ( $p=0,090$ ). Среднетяжелые нарушения наблюдались лишь у 1/ 1% ребенка 2 подгруппы. Тяжелых нарушений ни в одной подгруппе выявлено не было. Через 3

месяца базисной терапии у 50/ 94,3% детей 1 подгруппы и 79/ 77,5% 2 подгруппы отмечены нормальные показатели ФВД ( $p=0,007$ ), легкие нарушения наблюдались у 3/ 5,7% детей 1 подгруппы и 18/17,6% 2 подгруппы ( $p=0,048$ ), умеренные нарушения сохранялись у 5/ 4,9% пациентов 2 подгруппы. Среднетяжелых и тяжелых нарушений не было установлено. Через 6 месяцев терапии у всех детей 1 подгруппы (53/ 100%) и 91/ 89,2% наблюдалось полное восстановление ФВД ( $p=0,016$ ). У 11/ 10,8% пациентов 2 подгруппы все же сохранялись легкие нарушения. Через 9 месяцев лечения у пациентов 2 подгруппы ФВД также была полностью восстановлена. На фоне лечения у детей с неполным контролем БА и сохраняющимися вентиляционными нарушениями проводился пересмотр базисной терапии в сторону усиления, при достижении контроля – в сторону снижения объема (Национальная программа, 2017). Достижение контроля БА через 3 месяца отмечено у 50/ 94,3% детей 1 подгруппы и 3/ 81,3% 2 подгруппы, через 6 месяцев - у всех детей 1 подгруппы (53/ 100%) и 91/ 89,2% 2 подгруппы, через 9 месяцев- у всех детей 2 подгруппы (102/ 100%) также удалось достичь контроля БА. В целом продолжительность лечения у большинства пациентов составила 3 месяца (50/ 94,3% в 1 подгруппе и 68/ 66,7% во 2 подгруппе,  $p=0,0001$ ). Базисную терапию в течение 6 месяцев получали 3/ 5,7% пациентов 1 подгруппы и 23/ 22,5% 2 подгруппы ( $p=0,007$ ). У 11/ 10,8% пациентов 2 подгруппы продолжительность лечения составила 9 месяцев. Установленные нарушения ФВД прогрессировали по мере увеличения срока запаздывания диагноза. На рисунке 4 показано, что показатели  $ОФВ_1$  снижаются при увеличении сроков диагностики и начала базисной терапии.



**Рисунок 4. Показатели  $ОФВ_1$  у детей со своевременной постановкой диагноза (а), с постановкой диагноза в течение 3 лет (б) и постановкой диагноза более 3 лет (в).**

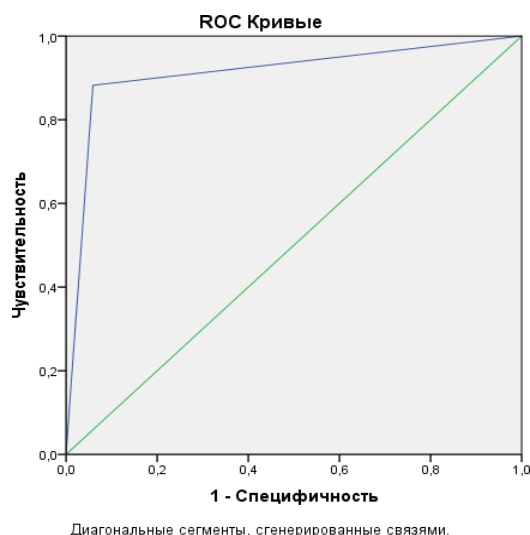
*Примечание: \* -  $p < 0,05$*

При своевременном начале лечения средние значения ОФВ<sub>1</sub> близки к норме (а), при запаздывании до 3 лет- незначительно снижены (б), а при запаздывании более 3 лет- уже имеют существенное снижение (в). Анализ взаимосвязи срока запаздывания установления диагноза БА в годах и показателя ОФВ<sub>1</sub> в % от нормы позволил установить наличие обратной связи средней силы ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о нарастании тяжести вентиляционных нарушений при отсроченном начале базисной терапии.

Учитывая важность своевременной диагностики БА, была проведена комплексная оценка факторов риска формирования данного заболевания, воздействующих на организм ребенка в процессе онтогенеза. Предварительно было проанализировано более 400 прогностических показателей. Затем малоинформативные ( $I < 0,25$ ), а также дублирующие признаки были исключены из работы. После чего отобрано 45 прогностических показателей, к каждому из которых был рассчитан соответствующий условный балл (от -13 до +13). Сумма баллов, рассчитанная для каждого больного, образует диагностический индекс (ДИ). Значения величины ДИ могут иметь как положительный (+), так и отрицательный (-) знак. Знак «плюс» имеют ДИ признаков, свидетельствующих о вероятности осуществления заболевания, а знак «минус» – признаки, предполагающие вероятность благоприятного прогноза. Было установлено, что наиболее информативными и диагностически значимыми являются такие факторы, как: отягощенная наследственность по АЗ со стороны матери (ДК +3,6) и со стороны отца (ДК +1,8), отягощенная наследственность по БА со стороны матери (ДК +5,9) и со стороны отца (ДК +2,8), отсутствие аллергической патологии со стороны обоих родителей (ДК -6,8), курение матери во время беременности (ДК +1,7), воздействие профессиональных вредных факторов во время беременности (ДК +1,2), нефропатия у матери во время беременности (ДК +1,1), острые вирусные инфекции, перенесенные во время беременности (ДК +1,9), ИВЛ в периоде новорожденности (ДК +3,9), отсутствие патологии в период новорожденности (ДК -1,5), искусственное вскармливание (ДК +2,4), необоснованно раннее введение прикормов в рацион ребенка (ДК +2,0), естественное вскармливание (ДК -3,0), АД до 1 года (ДК +5,3), АД после 1 года (ДК +6,4), пищевая аллергия в анамнезе (ДК +3,1), лекарственная аллергия в анамнезе (ДК +3,3), острая крапивница или отек Квинке в анамнезе (ДК +2,4), риноконъюнктивальный синдром без ОРВИ в анамнезе (ДК +6,1), заложенность носа без ОРВИ в анамнезе (ДК +5,9), отсутствие ранних клинических проявлений аллергии (ДК -7,9), частота ОРВИ более 5 раз за год (ДК +1,8) и более 6 раз за год (ДК +2,1), частота ОРВИ реже 5 раз за год (ДК -0,8), наличие в квартире, где живет ребенок, мягкой мебели (ДК +1,0), мягких игрушек (ДК +1,1), ковров (ДК +1,1), цветущих растений (ДК +1,2), сырости (ДК +2,2),

плесени (ДК +2,4), тараканов (ДК +1,9), книг и журналов на открытых полках (ДК +1,5), отсутствие вредных факторов микроэкологии (ДК -4,4), дебют симптомов бронхиальной обструкции в возрасте до 1 года (ДК +1,1), от 1 до 2 лет (ДК -1,4), от 2 до 3 лет (ДК -2,2), старше 3 лет (ДК +8,1) с частотой  $\leq 1$  раз за год (ДК -4,7),  $\leq 2$  раз за год (ДК 1,3),  $\leq 3$  раз за год (ДК +9,7), более 3 раз за год (ДК +10,2); уровень IgE в сыворотке крови повышенный (ДК +9,0) или нормальный (ДК -4,3), наличие эозинофилии в назальном секрете (ДК +10,9) и периферической крови (ДК +7,1) или ее отсутствие в назальном секрете (ДК -3,3) и периферической крови (ДК -4,7). На втором этапе исследования с целью автоматического подсчета коэффициентов была разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей». При использовании программы вычисляется алгебраическая сумма коэффициентов по всем признакам. При сумме +13 и более с вероятностью 95% возможно определение диагноза БА. При сумме – 13 и менее – исключение БА с той же вероятностью. При получении суммы в диапазоне от – 13 до +13 баллов БА не определена, требуется дальнейшее наблюдение за пациентом и использование программы в динамике.

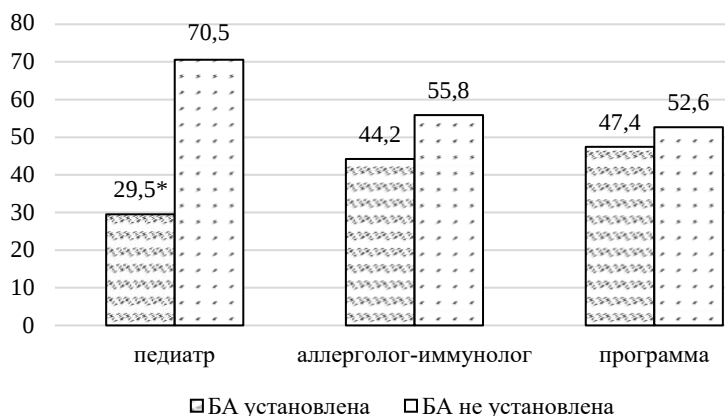
Метод была апробирован на рабочей группе пациентов, которую составили 95 детей раннего возраста с эпизодами бронхиальной обструкции. Проведенная оценка диагностической способности программы позволила установить, что качество предложенной модели квалифицировалось как отличное (площадь под ROC-кривой 0,912) (рис. 4).



**Рисунок 4 – ROC-кривая предложенного метода диагностики.**

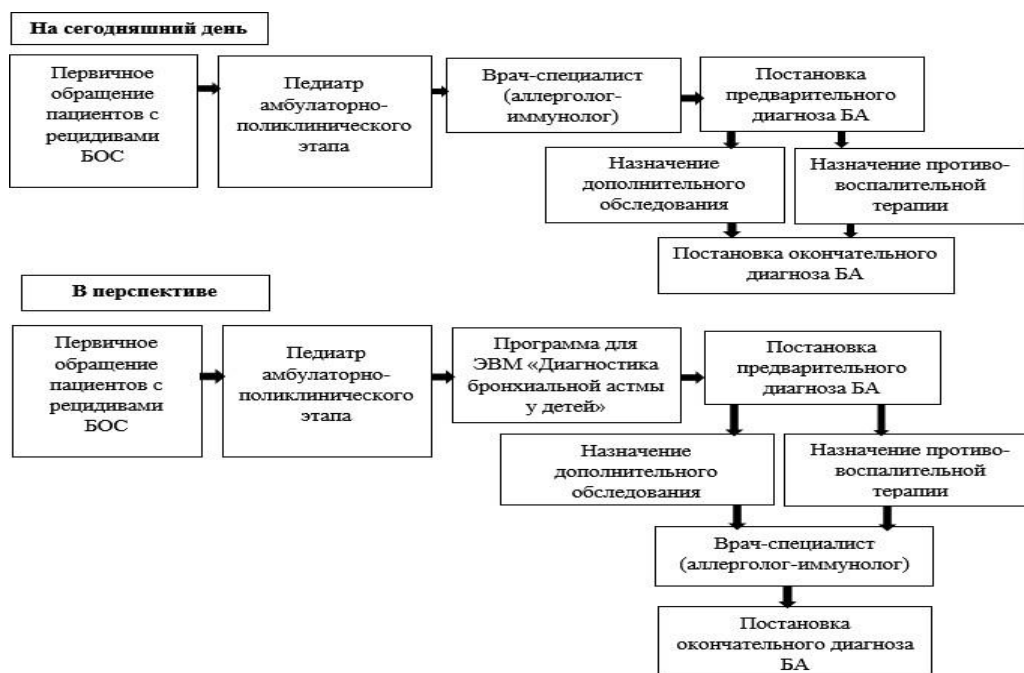
На основе полученных результатов установлены высокие показатели чувствительности метода (88,2%) и его специфичности (94,1%). Для оценки диагностической способности программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» проводился сравнительный анализ ее с методикой расчета астма-предиктивного индекса. Полученные данные характеризуют предложенную программу как эффективный инструмент диагностики БА у детей (чувствительность 78,4%, специфичность 82,6%).

Была проанализирована согласованность результата программы с врачебным заключением. На рисунке 6 показано, что результат программы согласуется в большей степени с заключением аллерголога-иммунолога, чем педиатра. Постановка диагноза БА аллергологом (42/ 44,2%) практически совпадает с результатом программы (45/ 47,4%). Педиатром диагноз БА выставлялся реже (28/ 29,5%) ( $p=0,035$ ). Таким образом, результат программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» сопоставим с заключением аллерголога-иммунолога, что обосновывает возможность применения программы для педиатров.



**Рисунок 6 - Сопоставление верификации диагноза БА по данным осмотра педиатра, аллерголога-иммунолога и результату программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивами БОС, %. Примечание: -  $\chi^2=0,025$ ,  $p<0,05$ .**

На основе разработанного алгоритма совершенствования маршрутизации детей с БА с учетом этапов оказания медицинской помощи, включающего разработанную программу, педиатры амбулаторно-поликлинического этапа смогут своевременно устанавливать предварительный диагноз БА, назначать обследование и противовоспалительную терапию и направлять детей на консультацию к аллергологу-иммунологу для постановки окончательного диагноза и установления этиологии болезни (рис. 7).



**Рисунок 7 - Алгоритм совершенствования маршрутизации детей с БА в результате внедрения в практику разработанной программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей».**

Реализация разработанного алгоритма маршрутизации позволит повысить эффективность своевременной диагностики БА у детей, обеспечить преемственность между амбулаторно-поликлинической службой и специалистами аллергологами-иммунологами, выделять группу риска среди детей с данной патологией.

Полученные результаты позволили сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. Установлено запаздывание первичной диагностики БА у 65,8% детей в среднем на 3 [2; 4] года от начала первых клинических проявлений болезни, чаще у детей школьного возраста. Диагноз впервые устанавливался в стационаре при госпитализации с клинической картиной обострения заболевания.
2. Поздняя постановка диагноза БА и запаздывание назначения базисной терапии сопровождается формированием у детей среднетяжелого и тяжелого течения болезни с частыми тяжелыми обострениями, высокой потребностью в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, ограничением физической активности и необходимостью применения пролонгированных курсов противовоспалительных препаратов.
3. У большинства детей с поздним выявлением бронхиальной астмы болезнь характеризуется высокой активностью аллергического воспалительного процесса, ассоциированного с эозинофилией периферической крови и назального секрета, поливалентной аллергией, отклонениями иммунологических показателей со снижением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD3+), повышением относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов (CD19+), нарушением соотношения Т-хелперов/индукторов (CD3+/CD4+), снижением количества

естественных киллеров (CD16+CD56+), а также дисиммуноглобулинемией со снижением уровня иммуноглобулина А, повышением уровня иммуноглобулина G и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и незавершенным фагоцитозом.

4. На основе комплексного математического анализа признаков, включая наследственность и факторы, воздействующие на ребенка в ante-, peri- и постнатальном периодах его жизни, определены основные предикторы бронхиальной астмы у детей.

5. Разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» с высокими показателями диагностической способности ( $Se=88,2\%$ ,  $Sp=94,1\%$ ,  $p<0,05$ ), позволяющая своевременно диагностировать заболевание у детей с эпизодами бронхиальной обструкции в амбулаторных условиях.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В качестве вспомогательного метода своевременной диагностики БА у детей, особенно раннего возраста, в практической деятельности педиатров амбулаторно-поликлинического этапа целесообразно применять программу для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы»

2. Использование программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы» педиатрами позволяет как своевременно установить диагноз БА, так и выделить детей из группы риска по формированию БА для организации первичной профилактики болезни.

3. Врачам педиатрам, аллергологам-иммунологам рекомендуется учитывать необходимость назначения более длительных, адекватных тяжести, курсов базисной терапии с динамической оценкой функции внешнего дыхания и контроля симптомов.

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

1. **Самигуллина Н.В.** Возможности ранней диагностики бронхиальной астмы и повышение качества наблюдения за детьми на амбулаторном этапе/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, А.К. Ханова// Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ. Под ред. Проф. А.Г. Муталова.- Уфа, 2011.- С. 214-218.

2. **Самигуллина Н.В.** Анализ факторов риска развития бронхиальной астмы у детей/ **Н.В. Самигуллина**// Аспирантские чтения- 2012: Материалы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Молодые ученые медицине».- Самара, 2012.- С. 181-182.

3. **Самигуллина Н.В.** Особенности бронхиальной астмы в детском возрасте/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// Международный журнал экспериментального образования.- 2013.- №3: Международная научная конференция «Инновационные медицинские технологии» (26-28 февраля 2013, Москва).- С. 147.
4. **Самигуллина Н.В.** Факторы риска, оказывающие влияние на формирование бронхиальной астмы у детей/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// **Врач-аспирант**.- 2013.- №2.2 (57).- С. 353-360.
5. Факторы риска аллергических и воспалительных заболеваний органов дыхания у детей и возможности их ранней диагностики/ Файзуллина Р.М., Санникова А.В., **Самигуллина Н.В.** [и др.]// Территория здоровья - Башкортостан.- 2013.- №2.- С. 14-15.
6. **Самигуллина Н.В.** Изучение ранних клинических проявлений бронхиальной астмы в детском возрасте/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// Материалы VII Международной научно- практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития современной науки» (3-4 апреля 2013).- М., 2013.- С. 309-313.
7. **Самигуллина Н.В.** Клинические особенности и диагностика бронхиальной астмы у детей, проживающих в г.Уфе/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// Вестник Башкирского государственного медицинского университета.- 2013.- №1 (приложение): Материалы 78-ой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины» (15-16 мая 2013, Уфа).- С. 975-978.
8. **Самигуллина Н.В.** The late diagnosis of bronchial asthma children living in Ufa (Republic of Bashkortostan)/ **N.V. Samigullina, R.M. Fayzullina**// European journal of natural history.- 2013.- №3: International Scientific Conference «Actual problems of science and education» (2-9 June, 2013, Marseilles, France).- P. 16.
9. Acute obstructive bronchitis as a factor of risk for bronchial asthma in children/ **R.M. Fayzullina, L.F. Ganieva, N.V. Samigullina, G.S. Mingazova**// EAACI- WAO World Allergy & Asthma Congress (22-26 June 2013).- Milan, 2013.- P. 1779.
10. **Самигуллина Н.В.** Основные предикторы формирования бронхиальной астмы у детей/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// **Фундаментальные исследования**.- 2013.- №7.- С.170-173.
11. **Самигуллина Н.В.** Анализ клинических особенностей и подходов к диагностике при бронхиальной астме у детей/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2013.- №7.- С. 57-61.
12. **Самигуллина Н.В.** Формирование бронхиальной астмы у детей/ **Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина**// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2013.- №10 (1).- С. 38-41.

13. **Samigullina N.V.** Effects of adverse of environmental factors on the formation bronchial asthma in children/ **N.V. Samigullina**, R.M. Fayzullina// 3<sup>rd</sup> Pediatric and Allergy Meeting- PAAM 2013 (17-19 October 2013, Athens, Greece).- P. 66.
14. **Samigullina N.V.** Effect of environmental factors in the development of bronchial asthma in children/ **N.V. Samigullina**, R.M. Fayzullina// European journal of natural history.- 2013.- №5: International Scientific Conference «Fundamental and applied problems of medicine and biology» (16-23 October, 2013, Dubai, UAE).- P. 7.
15. Иммунологические особенности детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, А.Н. Ташбулатова [и др.]// XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (22-25 октября 2013).- Казань, 2013.- С. 73.
16. **Самигуллина Н.В.** Сопутствующая патология у детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина// XXIII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (22-25 октября 2013).- Казань, 2013.- С. 74.
17. **Самигуллина Н.В.** Особенности течения перинатального периода у детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзулина// Материалы XII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (22-24 октября 2013, Москва).- С. 39-40.
18. Трудности диагностики бронхиальной астмы у детей/ Р.М. Файзулина, **Н.В. Самигуллина**// Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Мизерницкого Ю.Л., Царегородцева А.Д.- М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2013.- С. 178-179.
19. **Самигуллина Н.В.** Клинико-иммунологические особенности детей с разным уровнем контроля бронхиальной астмы/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, З.А. Гарипова// **Врач-аспирант**.- 2014.- №4.3. (65).- С. 429-435.
20. **Самигуллина Н.В.** Анализ своевременности диагностики и проведенного лечения у детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.- 2014.- №8 (1): Материалы международной научной конференции «Практикующий врач» (6-13 сентября 2014г., Италия, Рим-Флоренция)- С. 159-160.
21. **Самигуллина Н.В.** Влияние базисной противовоспалительной терапии на показатели функции внешнего дыхания и уровень контроля над заболеванием у детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзулина// XXIV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (14-17 октября 2014, Москва).- С. 94.
22. Анализ проводимой базисной терапии при бронхиальной астме у детей/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзулина, А.Р. Мамлеева, П.Г. Шалимов// XXIV Национальный

Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (14-17 октября 2014, Москва).- С. 95.

23. **Самигуллина Н.В.** Контроль эффективности базисной противовоспалительной терапии у детей, больных бронхиальной астмой/ Р.М. Файзуллина, **Н.В. Самигуллина**// **Медицинский вестник Башкортостана.**- 2014.- №6.- С. 34-37.

24. **Самигуллина Н.В.** Особенности иммунологического статуса у детей, больных бронхиальной астмой/ Р.М. Файзуллина, **Н.В. Самигуллина**// **Медицинский вестник Башкортостана.**- 2014.- №6.- С.38-41.

25. **Самигуллина Н.В.** Прогнозирование формирования бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина// **Интер- медикал.**- 2015.- №7(13).- С. 35-37.

26. Контроль эффективности проводимой базисной терапии при своевременной и поздней диагностике бронхиальной астмы у детей/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, П.Г. Шалимов, А.Р. Мамлеева// XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (13-16 октября 2015, Москва).- С. 71.

27. **Самигуллина Н.В.** Трудности диагностики бронхиальной астмы в амбулаторно-поликлинической практике/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова// XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (13-16 октября 2015, Москва).- С. 72.

28. Способ прогнозирования риска формирования бронхиальной астмы у детей с бронхообструктивным синдромом/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова// **Евразийский союз ученых.**- 2016.- №1(22): Материалы XXI Международной научно- практической конференции «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения» (29-30 января 2016г., Москва). – С. 105-107.

29. Дебют проявлений аллергии у детей с бронхиальной астмой / **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова, А.Р. [и др.]// XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (17-20 октября 2017, Москва).- С. 42-43.

30. Опыт организации диспансерного наблюдения за детьми с бронхиальной астмой / **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина, И.В. Казакова, А.Р. [и др.]// XXVII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания: сб. резюме. (17-20 октября 2017, Москва).- С. 43.

31. Атопический марш у детей с бронхиальной астмой/ **Н.В. Самигуллина**, Р.М. Файзуллина// **Российский вестник перинатологии и педиатрии.**- 2017.- Т. 62.- №4.- С. 137.

32. **Самигуллина Н.В.** Аллерго-иммунологические показатели и эффективность лечения детей при своевременной и запоздалой диагностике бронхиальной астмы/ **Н.В.**

**Самигуллина, Р.М. Файзуллина// Российский аллергологический журнал.- 2018.- Т.15.- №1-1.- С. 47-54.**

33. Влияние противопаразитарной терапии на течение бронхиальной астмы у детей/ Р.М. Файзуллина, А.В. Санникова, **Н.В. Самигуллина**, Р.Р. Гафурова [и др.]// **РМЖ. Аллергология и иммунология.- 2019.- №3.- С. 22-27.**

34. Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей/ Р.М. Файзуллина, **Н.В. Самигуллина**// **Доктор.Ру.- 2019.- №5 (160).- С.52-55.**

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

АД – атопический дерматит

АЗ – аллергические заболевания

АСИТ- аллерген-специфическая иммунотерапия

БА - бронхиальная астма

БГР – бронхиальная гиперреактивность

БОС – бронхообструктивный синдром

БО - бронхиальная обструкция

ДИ – диагностический индекс

ДК – диагностический коэффициент

ДЭ – диагностическая эффективность

ЕСР- эозинофильный катионный протеин

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИДП – информативность диапазона признака

ИП – информативность признака

ИФА - иммуноферментный анализ

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ<sub>1</sub> – объемная форсированная скорость выдоха за первую секунду

Δ ОФВ<sub>1</sub> – прирост объемной форсированной скорости выдоха за первую секунду после ингаляции бронхолитика (проба на обратимость бронхиальной обструкции)

ОШ - отношение шансов

ПФМ - пикфлоуметрия

ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов

ФВД- функция внешнего дыхания

ФЧ – фагоцитарное число

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

Ig E – иммуноглобулин E

sIgE – специфические иммуноглобулины E

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

API – астма-предиктивный индекс