

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
"АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

на правах рукописи

СЕЛИВЕРСТОВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОДИФИКАЦИИ ГЕНА CC16 И
ГЕНА ИЛ-4 ПРИ БРОНХООБСТРУКТИВНОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Башкина Ольга Александровна

АСТРАХАНЬ – 2019

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современное состояние проблемы бронхообструктивного синдрома у детей	17
1.1 Эпидемиологические особенности и медико-социальная значимость бронхообструктивного синдрома у детей	17
1.2 Этиология и факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей	21
1.3 Современные представления о патогенезе бронхиальной обструкции у детей	26
1.4 Клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей	28
1.5 Стандартные методы диагностики бронхиальной обструкции у детей	30
1.6 Роль цитокиновой регуляции при бронхообструктивном синдроме.....	34
1.7 Роль генетического влияния на формирование и течение различных клинических вариантов бронхообструктивных заболеваний	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1 Материалы исследования	47
2.2 Методы исследования	49
2.2.1 Клинико-anamnestический метод	49
2.2.2 Стандартные методы исследования	51
2.2.3 Иммунологические методы исследования	52
2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования	53
2.2.5 Статистические методы анализа	56
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО- АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	60
3.1 Общая характеристика обследуемых пациентов	60
3.2 Анализ анамнестических данных	62

3.3 Особенности течения синдрома бронхиальной обструкции при различных нозологических формах	68
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ	72
4.1 Сравнительная характеристика показателей иммунного профиля пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой	72
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ИСХОД БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ	76
5.1 Роль полиморфизма A38G гена CC16 на течение и исход бронхообструктивного синдрома у детей	76
5.2 Анализ ассоциации генотипов полиморфизма A38G гена CC16 с клинико-anamnestическими особенностями у детей при различных клинических вариантах бронхообструктивных заболеваний	79
5.3 Роль полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 на течение и исход бронхообструктивного синдрома у детей	96
5.4 Анализ ассоциации генотипов полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 с клинико-anamnestическими особенностями у детей при различных клинических вариантах бронхообструктивных заболеваний	98
ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В последние годы во всех развитых странах мира в структуре общей заболеваемости детей наблюдается рост респираторной патологии с преобладанием рецидивирующего и хронического течения [26, 36, 67].

Увеличивается доля бронхитов, при которых наблюдается рецидивирующий характер течения синдрома бронхиальной обструкции. Повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома являются главным фактором риска снижения легочной функции, как правило, усугубляют бронхиальную гиперреактивность и создают условия для реализации генерализованной реакции и повышенной чувствительности с формированием хронических форм бронхолегочных заболеваний, в т.ч. бронхиальной астмы [27].

Особое место среди основных патогенетических механизмов бронхообструктивного синдрома у детей принадлежит дизрегуляторным нарушениям иммунологической защиты организма. Исследования последних лет содержат неоспоримые доказательства существенных изменений иммунного статуса при различных нозологических формах заболеваний нижних дыхательных путей у детей, сопровождающиеся синдромом бронхиальной обструкции. Вялотекущий характер воспаления и переход его в хронический будут ассоциироваться с повышенной гиперреактивностью бронхов и формированием рецидивирующего характера СБО. Подобное состояние может характеризоваться дисбалансом между соотношением провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, участвующих в цитокиновом каскаде, который в свою очередь запускается в ответ либо на вирусно-бактериальные триггеры, либо на основные группы аллергенов [51, 74].

В то же время изучение патогенетических механизмов на современном этапе невозможно без знаний иммуногенетических основ. Семейные, близнецовые и генетико-эпидемиологические исследования установили важную роль

наследственности в возникновении заболевания. Во многих исследованиях, посвящённых изучению генетических основ аллергических заболеваний бронхов у детей, доказано участие наследственных факторов в развитии недуга. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие напрямую или опосредованно в формировании рецидивирующего характера СБО при инфекционных и аллергических заболеваниях бронхов у детей, особое внимание привлекают гены цитокиновой регуляции, а именно ИЛ-4 [68, 84].

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является секретоглобин – белок, синтезирующийся в значительном количестве клетками слизистой воздухоносных путей, в основном клетками Клара [33, 86].

Ген CC16 clara cell protein уже нашел свое подтверждение о влиянии на возникновение хронической ЛОР-патологии, а также изучен в ряде работ, посвященных бронхиальной астме. В то же время, принимая во внимание противовоспалительный характер изучаемого белка, представляется интересным изучение модификаций данного гена в генезе рецидивирующего бронхита [126, 187].

Таким образом, на современном этапе в детской пульмонологии стоят актуальные задачи: совершенствование диагностики причин рецидивирующего характера СБО, необходимость уточнения ведущих звеньев патогенеза, оптимизация критериев оценки результатов современных клинко-инструментальных и лабораторных методов исследований с формированием прогностических критериев течения синдрома бронхиальной обструкции у детей для совершенствования системы лечебных мероприятий с формированием персонифицированного подхода к назначению медикаментозных средств.

На сегодняшний день бронхиальная астма у детей и рецидивирующий бронхит, протекающий с СБО, имеют однотипные клинические проявления, а ранний возраст и манифестация на фоне острой респираторной вирусной инфекции существенно затрудняют проведение дифференциальной диагностики между данными нозологическими формами. В то же время установление верного диагно-

за в каждом конкретном случае, а также формирование долгосрочного прогноза вероятности рецидивирования СБО у ребенка имеет важные клинические последствия. В современной литературе встречаются лишь единичные исследования, в которых авторы проводят дифференциальную клинко-лабораторную диагностику между бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом. В то же время отсутствуют работы, посвященные комплексному сравнительному анализу факторов, позволяющих формировать долгосрочный прогноз течения СБО при первых эпизодах бронхообструктивного синдрома на основании комплексного клинического, иммунологического и генетического статуса ребенка.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе имеется достаточное количество работ, посвященных изучению предикторов формирования рецидивирующего течения различных форм обструктивного синдрома. В имеющихся работах уточнены этиологические факторы развития обструктивного синдрома при таких нозологических формах, как обструктивный бронхит, бронхиальная астма и хронические заболевания легких неаллергического генеза [Геппе Н.А., 2018; Абатуров А.Е., 2012; Юлиш Е.И., 2013]. В то же время не определен комплекс прогностических критериев, позволяющих прогнозировать дальнейшую кратность и течение обструктивного синдрома при данных заболеваниях.

Согласно многочисленным работам были выявлены некоторые изменения показателей цитокиновой регуляции при обструктивном синдроме у детей при различных нозологических формах [Баранов А.А., 2017; Соловьева Н.А., 2016]. В работе Н.К. Кайтмазовой (2013) прослежены иммунологические изменения в сыворотке крови, проявляющиеся в достоверном увеличении уровней ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-4, на фоне снижения количества α -ИНФ при остром обструктивном бронхите. Согласно результатам исследований Горюнова А.В. (2010) было доказано существенное повышение уровней ИЛ-4, -5, -10 у детей с сочетанными

формами аллергических заболеваний, а именно – атопическом дерматите и бронхиальной астме.

Несмотря на имеющиеся данные о иммунорегуляторных нарушениях у больных с различными формами бронхообструктивного синдрома, отсутствуют работы, в которых выявлены основные клиничко-иммунологические предикторы вероятности повторяющихся эпизодов СБО у детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой.

Учитывая, что в настоящее время происходит перенос внимания с иммунологических на иммуногенетические механизмы формирования заболевания, в литературе встречается ряд работ по изучению влияния ассоциации полиморфизмов генов на течение бронхиальной астмы и других хронических заболеваний легких у детей. При изучении полиморфных вариантов генов ИЛ доказано predisposing влияние полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с вероятностью развития и тяжестью течения бронхиальной астмы и других атопических заболеваний. Согласно проведенным исследованиям определяются корреляционные связи с повышением уровня ИЛ-4 и последующей реализацией аллергического ответа с различными генотипами по данному полиморфизму, однако полученные сведения остаются крайне противоречивы [Асанов А.Ю., 2008; Андрейчикова Е.А., 2018]. В работах Казначеева В.А. в 2005 г и Карповой А.В. (2009) доказано влияние мутантного аллеля Т и генотипа ТТ полиморфизма С-590Т на повышение уровня сывороточного ИЛ-4 и ассоциированного с ним общего IgE, в то же время отсутствовала связь данного полиморфизма с развитием бронхиальной астмы. По результатам работы Андрейчиковой Е.А. (2011) выявлено, что носительство генотипа СТ является predisposing в отношении развития атопической бронхиальной астмы, в то время как генотип ТТ, напротив, является протективным в отношении развития данного заболевания. Таким образом, на сегодняшний день остается крайне дискуссионным вопрос о возможном влиянии различных генотипов на течение и реализацию аллергического воспаления при бронхообструктивном синдроме и

ассоциированных с ним заболеваний.

В то же время, принимая во внимание активное участие секретоглобина, синтезирующегося клетками слизистой воздухоносных путей (клетками Клара), в воспалительном процессе не исключается влияние полиморфизма A38G гена CC16 в реализации рецидивирующего характера бронхообструктивного синдрома. В работе Тихомировой (2009) установлена ассоциация данного полиморфизма с формированием хронической ЛОР-патологии. Доказано, что аллель А в гомо- и гетерозиготном состоянии предрасполагает к развитию секреторного среднего отита. В работах зарубежных исследователей прослежена связь гомозиготного положения мутантного аллеля А гена CC16 с развитием бронхиальной астмы.

В то же время отсутствуют работы, уточняющие влияние данного гена на течение воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях нижних дыхательных путей, а также возможном влиянии на фенотипические проявления бронхиальной обструкции различного генеза.

Таким образом, в настоящее время не определен спектр скрининговых показателей (генетических, иммунологических и биохимических), позволяющих уточнить дальнейшее течение обструктивного бронхита в плане его рецидивирования или трансформации в бронхиальную астму. В совокупности тщательно исследованных клинико-anamnestических и иммунологических показателей в корреляции с генетическими факторами возможно построение индивидуального сценария развития и прогнозирования заболеваний.

Цель исследования

Установить клинико-диагностическое и дифференциально-прогностическое значение модификаций генов CC16 и ИЛ-4 и показателей цитокиновой регуляции у детей с различными формами бронхообструктивного синдрома.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную характеристику клинико-anamnestических данных у детей с различным течением бронхообструктивного синдрома и выявить факторы риска его рецидивирования.
2. Определить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость уровня цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в сыворотке периферической крови у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой.
3. Установить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость определения полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой.
4. Установить клиническую и дифференциально-диагностическую значимость определения полиморфизма А38G гена, кодирующего основной компонент бронхиальной жидкости – СС16 у детей с обструктивным бронхитом (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмой.
5. Разработать дифференциально-диагностический алгоритм рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома.

Научная новизна

У детей проанализированы клинико-anamnestические особенности течения обструктивного синдрома как инфекционного, так и аллергического генеза, и выявлены основные предикторы развития СБО, особенности клинического течения, а также прогностические факторы формирования рецидивирующего течения бронхиальной обструкции как при бронхите, так и при бронхиальной астме.

Уточнено патогенетическое влияние ИЛ-4 и ИЛ-8 у детей с обструктивным бронхитом как острого, так и рецидивирующего течения, а также с бронхиальной астмой. Выявлены достоверные различия уровня цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-8) в

зависимости от нозологической формы, что в совокупности с клинической картиной позволяет интерпретировать их в качестве диагностических маркеров воспаления для прогноза течения бронхиальной обструкции.

Получена оценка частот аллелей и генотипов полиморфных локусов генов ИЛ-4 и СС16 у детей с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом, бронхиальной астмой, а также у здоровых индивидов детского возраста, проживающих на территории Астраханской области.

Установлена связь между различными фенотипами бронхиальной обструкции и полиморфизмами А38G гена, кодирующего основной компонент бронхиальной жидкости – СС16 и С-590Т гена ИЛ-4.

Выявлено предрасполагающее действие генотипа А/А полиморфизма А38G гена СС16 у детей с обструктивным бронхитом к более раннему старту бронхиальной обструкции и началу инфекционных поражений верхних дыхательных путей уже на первом году жизни.

Выявлена ассоциация генотипа АG полиморфизма А38G гена СС16 с более поздним стартом поражения верхних дыхательных путей инфекционного генеза и бронхообструктивного синдрома, а также с более легкими нарушениями проходимости при проведении функциональных проб, что определяет его протективное действие при обструктивном бронхите у детей.

Выявлена ассоциация генотипа GG полиморфизма А38G гена СС16 с увеличением частоты развития сопутствующей патологии назофарингеальной зоны у детей с острым обструктивным бронхитом и с формированием отягощенного личного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом.

Установлено протективное действие генотипа С/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей и наличия отягощенного семейного аллергоанамнеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты, полученные в ходе работы, в практической медицине будут способствовать: повышению качества медицинской помощи, снижению медицинских диагностических ошибок, формированию индивидуализированного подхода к терапии у детей с различными формами бронхообструктивного синдрома.

Определены достоверные предрасполагающие факторы к формированию рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы. Полученные результаты позволят проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом, и прогнозировать исход СБО.

Определение уровней ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев для уточнения нозологических форм бронхообструктивного синдрома у детей.

Выявлены ассоциации полиморфизмов A38G гена CC16 и C-590T гена ИЛ-4 с основными фенотипическими проявлениями СБО, а также определены основные генотипы, оказывающие как протективное, так и предрасполагающее действие у больных с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой, что позволяет рекомендовать исследование этих генов для уточнения прогноза течения заболеваний и выбора рациональной и обоснованной тактики лечения. Изучение данных полиморфизмов вносит существенный вклад в понимание процесса патогенеза СБО при различных нозологических формах.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи с учетом соответствующей нозологии:

- сбор клинико-анамнестических данных,
- стандартные методы исследования: лабораторные (ОАК, ОАМ, б/х анализ крови, включающий определение глюкозы, СРБ, общего белка, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина) и инструментальные (рентгенография ОГК, спирография, бронхофонография).

А также, независимо от нозологической формы, исследование дополнительно включало:

- анкетирование с помощью специально разработанной анкеты-опросника;
- иммунологические методы – определение общего IgE, ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа, с использованием наборов реактивов «ИФА–IL–4», «ИФА–IL–8», «IgE общий-ИФА», разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск);
- молекулярно-генетические методы – исследование полиморфизма A38G гена CC16 и полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 методом ПЦР и ПДРФ-анализа на базе НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН.

В качестве биологического материала для исследований служили образцы цельной периферической крови и ее плазмы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основными предрасполагающими факторами к формированию рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы являются: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие сопутствующих аллергических заболеваний.

Предикторами рецидивирующего бронхита в детском возрасте являются: женский пол, раннее возникновение респираторных инфекций, а именно на первом году жизни, частые инфекционные поражения верхних дыхательных путей в анамнезе, начало бронхообструктивного синдрома в течение первых трех лет жизни, а также наличие хронических очагов инфекции назофарингеальной зоны.

К значимым факторам формирования бронхиальной астмы относятся: мужской пол, комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза.

2. У больных с бронхообструктивным синдромом наблюдается дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами в сыворотке крови. Для рецидивирующего бронхита характерны высокие значения ИЛ-8 с умеренным повышением ИЛ-4 и IgE. Многократное увеличение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови в сочетании с высокими показателями IgE является неблагоприятным лабораторным прогностическим критерием формирования бронхиальной астмы.

3. В ходе работы определено влияние полиморфизмов С-590Т гена ИЛ-4 и А38G гена СС16 на фенотипические проявления обструктивного бронхита (острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмы у детей. Установлена ассоциация генотипа Т/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с развитием бронхиальной астмы у детей. Генотип С/С полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 ассоциирован с высокой частотой респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, с более выраженными нарушениями функции внешнего дыхания и наличием отягощенного семейного аллергоанамнеза. Доказано протективное действие генотипа С/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 на степень выраженности обструкции дыхательных путей, частоту респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей и к отягощенному семейному аллергоанамнезу.

4. У носителей генотипа А/А полиморфизма А38G гена СС16 выявлены ранний старт бронхообструкции, начало острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей на первом году жизни, более тяжелое течение бронхообструктивного синдрома согласно показателям ФВД. В то время как генотип А/Г, напротив, ассоциирован с более поздним стартом респираторных инфекций верхних дыхательных путей и бронхообструктивного синдрома, а также с легкими нарушениями проходимости при проведении функциональных проб. Наличие генотипа Г/Г ассоциировано с развитием как сопутствующей патологии ЛОР-органов, так и аллергопатологии. Установлены гендерные различия в группе

пациентов с рецидивирующим бронхитом, а именно, генотип G/G достоверно чаще отмечен среди мальчиков, а генотип A/G среди девочек.

5. Разработан дифференциально-диагностический алгоритм рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы определена достаточным объемом выборки (184 ребенка из основной группы и 50 детей из группы контроля), корректным подбором методик исследования, а также использованием оптимальных методов статистической обработки данных.

Для подтверждения статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом использовался критерий χ^2 Пирсона. Но в том случае, если при анализе четырехпольных таблиц хотя бы в одной ячейке число ожидаемого явления у нас было меньше 10, то нами рассчитывался критерий хи-квадрата с поправкой Йейтса. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей изучаемых генов с патологическим фенотипом вычислялся показатель отношения шансов. Достоверность различий для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Для проверки равенства медиан нескольких выборок использовался непараметрический метод – критерий Краскела – Уоллиса. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Основные положения диссертации опубликованы в Астраханском медицинском журнале (2015, 2019), в Казанском медицинском журнале (2016), в журнале «Аллергология и иммунология» (2016), в Вестнике РУДН (2018). Материалы диссертации также представлены в сборниках III Научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные аспекты инфекционной патологии» (2013); Всероссийской научно-практической конференции «Исследования молодых ученых – вклад в инновационное развитие

России» в рамках программы «У.М.Н.И.К.» (2014); III Всероссийского съезда педиатров, работающих с детьми, страдающими аллергическими болезнями или имеющими другие иммунопатологические состояния (2014); 3-го Российского конгресса с международным участием «Молекулярные основы клинической медицины – возможное и реальное» (2015); XV Научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (2015) и III Международной научной и практической конференции «International scientific review of the problems and prospects of modern science and education» (2015).

Публикации

По теме диссертации написано и опубликовано 13 печатных работ. Из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов. В список литературы вошли 188 источников, из них 123 отечественных и 65 зарубежных. Работа содержит 69 таблиц, 1 график, 2 клинических примера.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты исследования внедрены в практическую работу пульмонологического отделения и кабинета пульмонолога консультативной поликлиники ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани, а также кабинета пульмонолога ГБУЗ АО «ДГП № 3». Теоретический материал включен в учебный процесс и используется на практических занятиях со студентами 5 курса,

интернами и клиническими ординаторами на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ МЗ РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад заключается в непосредственном участии соискателя в проведении исследований по теме диссертации на всех ее этапах. Совместно с научным руководителем осуществлялось планирование работы, оформление целей и задач, а также разработка дизайна исследования. Организация и проведение исследований по всем разделам диссертации, определение объема и формирование методов исследования, анализ литературы по изучаемой теме, накопление клинического материала, статистическая обработка, интерпретация и анализ полученных данных, а также написание рукописи и подготовка публикаций по теме диссертации проводились автором лично.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИОКТР ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава РФ на тему «Клинико-лабораторные и иммунологические предикторы развития атопических заболеваний кожи и дыхательных путей у детей». Номер государственной регистрации №114070770018.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. Современное состояние проблемы бронхообструктивного синдрома у детей

1.1 Эпидемиологические особенности и медико-социальная значимость бронхообструктивного синдрома у детей

В последние годы во всех развитых странах мира в структуре общей заболеваемости детей регистрируется рост респираторной патологии. Острые респираторные заболевания занимают лидирующее место среди всей патологии детского возраста. По литературным данным, у детей раннего и дошкольного возраста до 50% случаев острые респираторные вирусные заболевания верхних дыхательных путей сопровождаются бронхообструктивным синдромом, основной причиной формирования которого является острый обструктивный бронхит [18, 39, 132].

Острый обструктивный бронхит (J20) – острый бронхит, при котором наблюдается клиника синдрома диффузной бронхиальной обструкции. Он характеризуется острым началом, лихорадкой на субфебрильных цифрах, ринитом слизистого характера, непродолжительным сухим кашлем с быстрым переходом во влажный, наличием явлений интоксикации. Бронхообструктивный синдром при данном заболевании, как правило, нарастает ко 2 – 4 дню в виде одышки экспираторного характера без выраженного тахипноэ, иногда дистанционных свистящих хрипов, коробочного оттенка звука при перкуссии, при аускультации – удлиненного выдоха, а также наличия сухих (музыкальных или свистящих) и разнокалиберных влажных хрипов с обеих сторон [82].

Установлено, что в 30–50% случаев обструктивный бронхит принимает затяжное, волнообразное или рецидивирующее течение. Особенно в последние годы существенно выросла заболеваемость острым обструктивным бронхитом с затяжным и рецидивирующим течением среди детей раннего возраста [18, 132].

Под рецидивирующим бронхитом понимают наличие повторных эпизодов

острых бронхитов до 2–3 и более раз за год, возникающих на фоне респираторных вирусных инфекций с продолжительностью клинических проявлений 2 недели и более [99].

Рецидивирующий обструктивный бронхит выделен в качестве самостоятельного клинического варианта рецидивирующего бронхита в 1981 г. А.Я. Осиным и Л.А. Матвеевой.

Согласно современным представлениям рецидивирующее течение обструктивного синдрома способствует снижению легочной функции, усиливает бронхиальную гиперреактивность и повышает чувствительность, а также создает условия для реализации генерализованной реакции с формированием хронических форм бронхитов или бронхиальной астмы [59, 106, 109].

Бронхиальная астма (J45) – хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью, и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания в результате обратимой бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов [82, 109].

Вопросы, касающиеся синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, многие годы остаются актуальными и интересуют исследователей и практических врачей, что связано с гетерогенностью его генеза, сходством патогенетических механизмов и клинических проявлений и, как следствие, с трудностями дифференциальной диагностики и неясностью прогноза. При этом бронхообструктивный синдром – это лишь собирательный термин, не являющийся самостоятельным нозологическим диагнозом, поэтому в каждом конкретном случае должен решиться вопрос об основном заболевании. Преобладающей причиной БОС на фоне острых респираторно-вирусных инфекций являются обструктивный бронхит или начальные проявления бронхиальной астмы [2].

Как известно, острый обструктивный бронхит является проявлением ОРВИ и характеризуется диффузным поражением бронхов разного калибра. У многих

детей на фоне острых вирусных инфекций верхних дыхательных путей возможны повторные эпизоды обструктивного бронхита вследствие гиперреактивности бронхов, которые не сопровождаются развитием бронхиальной астмы и, как правило, прекращаются при достижении раннего школьного возраста. Напротив, достаточно часто рецидивирующий бронхит является дебютом БА, диагноз которой ставится много позже — после появления типичных приступов [107, 111]. Учитывая факт, что обструктивный бронхит характерен для детей дошкольного возраста, как расценивать впервые возникший БОС на фоне ОРВИ у детей более старшего возраста? Как обструктивный бронхит или как бронхиальную астму?

Дифференциальная диагностика между обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой в раннем детском возрасте часто усложняется вследствие однотипной клинической картины, сходства рентгенологических, функциональных и лабораторных, в том числе иммунологических, показателей. А учитывая значительный рост данной патологии в последние годы, существующая проблема приобретает особую актуальность. Бронхиальная астма в 80% случаев формируется у детей уже на первом году жизни, однако диагноз таким пациентам выставляется намного позже, а СБО на фоне ОРВИ длительное время расценивается как обструктивный бронхит [1, 8, 83, 107]. Поздняя диагностика бронхиальной астмы при недооценке данных способствует прогрессированию болезни, учащению обострений и, как следствие, увеличению риска инвалидизации детей.

Трудности изучаемой проблемы связаны с тем, что на сегодняшний день комплекс клинических, лабораторных и инструментальных исследований не позволяет с достоверной точностью провести дифференциальную диагностику между обструктивным бронхитом, возникающим у детей на фоне ОРВИ при определенных условиях, и бронхиальной астмой, генетически обусловленным заболеванием.

За последние годы респираторная патология с рецидивирующим течением у детей раннего возраста приобретает в нашей стране все большую актуальность.

Актуальность проблемы определяется: заметным ростом количества пациентов с данной патологией, сходством патогенетических механизмов и клинических проявлений БОС, множеством триггерных факторов, трудностью в дифференциальной диагностике, неясностью прогноза.

Предупреждение формирования рецидивирующего обструктивного бронхита является непростой задачей для каждого педиатра. Учитывая то, что диагноз рецидивирующего бронхита возможен при наличии эпизодов бронхообструкции не менее чем три раза в год, считается оправданным поиск новых методов диагностики с целью своевременной (не дожидаясь третьего эпизода) оценки риска развития рецидивирования обструктивного бронхита у детей и проведения активной его профилактики.

Таким образом, перед врачом возникают такие основные проблемы, как неясность прогноза (повторятся ли эпизоды БОС и разовьется ли бронхиальная астма у конкретного ребенка?), трудность дифференциальной диагностики (все же – обструктивный бронхит или бронхиальная астма?) и затруднения обоснованного лечения (как лечить БОС, особенно, если он повторяется неоднократно? Как бронхиальную астму, т.е. длительно и гормонами, или как бронхит?).

Ко всему сказанному необходимо еще отметить тот факт, что на сегодняшний день не существует истинной оценки распространенности острого обструктивного и рецидивирующего бронхитов среди детей. Трудности заключаются в шифровании данных заболеваний по МКБ-10. При поступлении ребенка в стационар с диагнозом бронхит, независимо от течения (острое или рецидивирующее), заболевание шифруется одним кодом J20.9.

Различные исходы рецидивирующего бронхита у детей, многофакторность самого заболевания инициировали исследования, направленные на более детальное изучение особенностей рецидивирующего течения обструктивного бронхита у детей.

1.2 Этиология и факторы риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей

Болезни органов дыхания характеризуются многообразием клинико-морфологических проявлений, что связано со своеобразием структуры легких, возрастными особенностями и большим числом этиологических факторов. Этиологическими факторами, как известно, могут быть:

- биологические патогенные возбудители (вирусы, бактерии, грибы, паразиты);
- химические и физические агенты.

Обструктивный синдром у детей раннего возраста является полифакторным заболеванием [7, 20, 95, 97].

В настоящее время неблагоприятной обстановке окружающей среды отводится одно из наиболее важных значений в формировании рецидивирующего бронхита у детей. Органические и неорганические вещества окружающей среды оказывают токсическое, сенсibiliзирующее и irritантное действие на слизистую оболочку дыхательного тракта и тем самым способствуют к частым респираторным заболеваниям [86, 130, 131]. В формировании рецидивирующего течения обструктивного бронхита и бронхиальной астмы поллютанты оказывают как прямое действие (в виде токсического влияния на легкие), так и опосредованное (становясь индукторами оксидативного стресса и воспаления в дыхательных путях).

Изучено, что в этиологии обструктивного бронхита у детей главенствующую роль играют вирусы, такие как: респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа 3 типа, энтеровирусы, вирусы гриппа, адено- и риновирусы. В результате исследования, проведенного в США в 2008 г. (Childhood Origins of Asthma – COAST) среди детей раннего и дошкольного возраста, имеющих проявления бронхиальной обструкции в возрасте до 3 лет, были обнаружены риновирусы – 48%, респираторно-синцитиальный вирус – 21%, вирус парагриппа – 12%, другие – 10%. Тот факт, что обструктивный бронхит

развивается на фоне ОРВИ, сопровождается в начале заболевания катаральными явлениями и симптомами интоксикации, доказывает ведущее значение вирусных агентов в формировании СБО при данной нозологии [18, 22, 24]. Высокая частота инфекций дыхательной системы у детей обусловлена особенностями созревания иммунной системы ребенка, высокой контагиозностью вирусных инфекций, нестойким иммунитетом к перечисленным возбудителям [41, 43].

Различные исследования показывают, что при рецидивирующем течении обструктивного бронхита у детей в бронхоальвеолярной жидкости часто выявляются ДНК персистирующих инфекций — хламидий, микоплазм, герпесвирусов, цитомегаловируса. Немаловажное значение в формировании СБО отводится плесневым грибам, которые имеют способность интенсивно размножаться в помещениях с повышенной влажностью. Бактериальная флора также оказывает этиологическое влияние в плане формирования и рецидивирования бронхиальной обструкции, однако ее значимость оценить весьма трудно, поскольку многие ее представители выступают условно-патогенными компонентами нормальной микрофлоры дыхательных путей [18, 107, 118, 127]. Острые респираторные заболевания среди детского населения в настоящее время представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [64].

Хорошо известно, что обострения бронхиальной астмы у детей младшего возраста наиболее чаще провоцируются ОРВИ, таким образом, инфекционные агенты являются триггерами СБО с одной стороны, а с другой – сам возбудитель может стать причинно-значимым аллергеном. В то же время некоторые инфекционные возбудители, а именно вирусы, хламидии, микоплазмы, влияют на иммунный ответ, способствуя вторичному инфицированию дыхательных путей и увеличению гиперреактивности с развитием бронхоспазма.

По данным когортного исследования, проведенного в 2007 г. Австралийскими и европейскими учеными, было доказано влияние респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста на

формирование бронхиальной астмы и атопической сенсibilизации [167, 170, 172].

Несмотря на то, что при рецидивирующем бронхите основополагающая этиологическая роль принадлежит острым респираторным вирусным инфекциям, все же немаловажное значение в формировании СБО отводится неинфекционным факторам [80, 85].

В возникновении заболеваний бронхов и легких важная роль отведена наследственным факторам и возрастным особенностям.

Острый обструктивный бронхит наиболее часто встречается среди детей раннего возраста, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями, а именно – наличием гиперплазии слизистых желез, относительно узких дыхательных путей, высоким сопротивлением дыхательных путей, недостаточной коллатеральной вентиляцией, сниженной эластичностью легочной ткани, меньшим объемом гладкомышечной мускулатуры, высоким стоянием диафрагмы и податливой грудной клеткой [4, 15, 143].

Вместе с тем, большинство авторов придают ведущее значение генетической предрасположенности к атопии, гиперреактивности дыхательных путей и другим внутренним факторам.

Наследственная предрасположенность рассматривается в настоящее время как основополагающий фактор формирования многих заболеваний, в том числе заболеваний, протекающих с БОС [14, 107, 108].

Считается, что гиперреактивность дыхательных путей является основополагающим патогенетическим звеном в формировании бронхиальной обструкции. Повышенная реактивность дыхательных путей способствует спазму гладкой мускулатуры бронхов, повышенной продукции бронхиального секрета и отеку слизистой оболочки бронхов в ответ на раздражение. Как известно, наличие гиперреактивности бронхов может быть связано с генетической предрасположенностью, может быть приобретенной вследствие хронического воздействия различных поллютантов или частых респираторных заболеваний, а

также она может быть обусловлена нарушением механизмов нейроэндокринной регуляции [21, 25, 48]. В результате различных исследований доказано, что на фоне острой респираторной вирусной инфекции формируется транзиторная гиперреактивность нижних дыхательных путей, сохраняющаяся в течение 4–6 недель от момента начала заболевания. Следовательно, после перенесенной ОРВИ у пациентов на протяжении еще 1 мес. возможно проявление признаков повышенной чувствительности бронхов с сохранением риска развития СБО. В то же время хронические очаги инфекции дыхательных путей способствуют формированию более стойкой гиперреактивности бронхов [7, 46, 57].

Как известно, к развитию рецидивирующего бронхита склонны дети с нарушением вентиляционной функции верхних дыхательных путей (ринитами, аденоидными вегетациями). Носовая полость в организме ребенка играет большую роль, чем у взрослого, за счет малого вертикального размера. Даже умеренно выраженное воспаление вызывает значительное угнетение вентиляции и неспособность к достаточной санации респираторного тракта. Особое значение играют небные миндалины. При заболевании отмечается снижение продукции эндогенного интерферона, что формирует вторичную иммунологическую недостаточность [56, 97, 154].

У детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергическим заболеваниям БОС развивается чаще. Изучено, что аллергический компонент воспаления, обусловленный выбросом медиаторов, даёт толчок к формированию многих заболеваний, в том числе обструктивному бронхиту и бронхиальной астме. У большинства больных с рецидивирующим течением обструктивного бронхита регистрируется наличие сопутствующей аллергопатологии, выявляется высокая частота сенсibilизации к различным аллергенам. Доказано, что чем раньше происходит сенсibilизация, тем выше риск формирования бронхиальной астмы [141, 176, 188]. В целом, для реализации БА у детей с отягощенным аллергоанамнезом имеют значение 3 основных факта: количество аллергена, с которым контактирует ребенок, частота контакта с аллергеном и длительность

контакта [134, 140, 148]. У больных с рецидивирующим обструктивным бронхитом иммунный ответ в большинстве случаев соответствует Т-хелперному ответу 2 типа, который характеризуется увеличением ИЛ-4 и общего IgE, свойственному для бронхиальной астмы, что, очевидно, и объясняет частые рецидивы [32, 56, 171, 176].

Немаловажное значение в развитии БОС ученые уделяют социальным факторам, таким как: неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, пассивное курение, наличие домашних животных, пользование общественным транспортом; и биологическим факторам: осложненное течение беременности и родов у матери, патология неонатального периода, раннее искусственное вскармливание, наличие хронической бронхолегочной патологии, отягощенный аллергологический анамнез, перенесенные респираторные заболевания в возрасте 6–12 мес., гиперреактивность бронхов, наличие атопии [23, 153].

К факторам риска развития бронхообструктивного синдрома у детей также относится токсическое действие табачного дыма, особенно воздействующее на организм в пренатальном и постнатальном периодах. Как известно, курение матери во время беременности оказывает негативное влияние на формирование легких плода. В ходе исследований уже доказано, что у детей курящих матерей СБО в грудном и раннем дошкольном возрасте развивается в 4 раза чаще. В тоже время данные о повышении вероятности возникновения атопической БА при воздействии табачного дыма не столь однозначны. [32, 153, 158].

Важную роль в профилактике БА играет грудное вскармливание. Оно в большинстве случаев предотвращает формирование атопии и развитие аллергопатологии [28, 44, 144].

Наличие рецидивирующего течения обструктивного бронхита является фактором повышенного риска развития бронхиальной астмы, так как в ряде случаев рецидивирующий бронхит может трансформироваться впоследствии в бронхиальную астму.

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении обструктивного бронхита

(острого и рецидивирующего течения) и бронхиальной астмы, до настоящего времени вопрос о факторах риска, способствующих формированию данной патологии у детей, критериях активности воспалительного процесса при этих заболеваниях остается открытым [109]. Факторы риска БОС на данный момент хорошо известны и изучены, их исследованию уделено много работ, однако стопроцентного прогностического решения они не несут.

Таким образом, создание алгоритмов дифференциальной диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения СБО среди детей является актуальной проблемой медицины.

1.3 Современные представления о патогенезе бронхиальной обструкции у детей

Синдром бронхиальной обструкции в подавляющем большинстве случаев является результатом дегенеративно-дистрофических изменений и/или воспалительного процесса в слизистой оболочке бронхиального дерева, чаще — в его дистальных отделах, вследствие разнообразных причин экзо- и эндогенного происхождения [91, 103, 142].

Около четверти всех детей в раннем или дошкольном возрасте страдают бронхообструктивным синдромом. При этом у многих детей возможно формирование рецидивирующего течения СБО, что в первую очередь связано с анатомо-физиологическими особенностями раннего возраста.

Как известно, в механизме развития БОС ведущую патогенетическую роль играют воспаление, гиперреактивность бронхов и бронхоконстрикция.

Бронхиальная обструкция может быть проявлением острого заболевания — острого бронхита, или является основным клиническим синдромом бронхиальной астмы [104, 150].

В результате проводимых ранее исследований, были установлены патофизиологические механизмы бронхообструктивного синдрома, а именно отек и ин-

фильтрация бронхиальной стенки, гиперсекреция слизи и бронхоспазм. В результате отека происходит утолщение всех слоев бронхиальной стенки (подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны), что в свою очередь приводит к нарушению бронхиальной проходимости. А повторные эпизоды бронхолегочных заболеваний способствуют гиперплазии и метаплазии эпителия [42, 132, 139, 156]. Нарушению мукоцилиарного клиренса при БОС способствует гиперсекреция слизи и десквамация реснитчатого эпителия [42, 45, 55]; Бронхоспазм развивается как посредством воздействия медиаторов воспаления, выделяемых в ходе воспалительной реакции, так и нервно-рефлекторно при воздействии вирусов на нервные окончания бета-2-адренорецепторов [105, 112, 121].

Известно, что ведущим механизмом в развитии бронхиальной обструкции у детей раннего возраста является воспаление. В результате воздействия различных факторов запускается каскад иммунологических реакций с последующим выходом в кровоток медиаторов воспаления 1-го и 2-го типов [42, 115, 132].

Одним из ведущих цитокинов, играющим важную роль в аллергическом воспалении, является ИЛ-4, который обеспечивает переключение В-лимфоцитов на синтез IgE. Он обеспечивает усиление проницаемости сосудистой стенки, вызывает отек слизистой, способствует повышенной выработке вязкого секрета и вызывает бронхоспазм [42, 58].

Многими авторами отмечено значимое влияние гиперреактивности бронхов в патогенезе бронхиальной обструкции, причиной развития которой считается нарушение равновесия между возбуждающими (холинергическая, нехолинергическая и α -адренергическая) и ингибирующими (β -адренергическая) системами влияния на тонус бронхов [29, 156, 157].

Известно, что персистирующие инфекции дыхательных путей способствуют снижению защитных реакций слизистых оболочек в результате как прямого повреждающего действия инфекционного агента, так и косвенно, посредством местного воспаления в ответ на инфицирование, что в свою очередь способствует облегчению процесса проникновения аллергенов в организм [19, 31]. Ученые

доказали, что большинство патогенных микробов, обладающие определенным набором факторов вирулентности, приводят к ослаблению мукоцилиарного клиренса, участвуют в повреждении эпителия респираторного тракта, нарушении его проницаемости, усиливают местную воспалительную реакцию, тем самым увеличивая повреждение [49, 77, 173]. По мнению Л.А. Вишняковой, эти факторы патогенности потенцируют проникновение и накопление аллергенов [113, 124]. Таким образом, происходит, во-первых, замедление темпов очищения слизистой, что продлевает присутствие аллергена на поверхности слизистой оболочки, а во-вторых, облегчается доступ аллергенов к иммунокомпетентным клеткам за счет увеличения проницаемости слизистой [120, 135]. Таким образом, различные формы малых респираторных аллергозов, а также бронхиальная астма, опосредованно влияют на развитие вторичных вирусно-бактериальных инфекций и, по типу обратной связи, инфекционные агенты, являющиеся ведущими этиологическими факторами для обструктивного бронхита, поддерживают atopический процесс.

Патогенез непосредственно бронхообструкции изучен достаточно, однако в настоящее время нет общепризнанных критериев, позволяющих прогнозировать исход впервые возникшего БОС. В доступной литературе не обнаружено ретроспективного когортного исследования, в результате которого были бы получены маркеры рецидивирующего течения обструктивного бронхита у детей.

1.4 Клинические особенности бронхообструктивного синдрома у детей

Бронхообструктивный синдром независимо от нозологических форм имеет однотипные клинические проявления, что значительно усложняет дифференциальную диагностику [98, 102].

Независимо от этиологического фактора и патогенетических механизмов, СБО клинически протекает с наличием комплекса следующих симптомов, а именно:

- одышки экспираторного или смешанного характера;
- дистанционных свистящих хрипов;
- эмфизематозного вздутия грудной клетки;
- перкуторно легочного звука с коробочным оттенком;
- аускультативно рассеянными крупно- и среднепузырчатыми влажными, сухими свистящими или музыкальными хрипами на фоне жесткого или ослабленного дыхания;
- Рентгенологически для СБО характерно: повышенная пневматизация легочной ткани, усиление легочного рисунка, горизонтальное положение ребер; низкое расположение диафрагмы.

По данным литературы, у 50–60% детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом, не имеющих склонности к атопии, эпизоды СБО купируются к школьному возрасту. В то же время у детей с наличием атопии имеется высокий риск трансформации рецидивирующего бронхита в бронхиальную астму [97, 101]. Установление диагноза бронхиальной астмы ребенку с наличием сопутствующей аллергопатологии при возникновении типичного приступа удушья на фоне контакта с аллергеном, не вызывает каких-либо сложностей. Однако проведение дифференциальной диагностики и уточнение нозологической формы рецидивирующего характера СБО на фоне респираторных вирусных инфекций достаточно часто вызывает много трудностей, поскольку отсутствует единый диагностический алгоритм ведения данных пациентов. Длительное время, скрываясь под маской диагноза обструктивный бронхит, бронхиальная астма своевременно не распознается, в ряде случаев от первого эпизода бронхиальной обструкции до окончательного выставления диагноза БА проходит от 5 до 10 лет [17, 155]. Таким образом, происходит недооценка данных о состоянии здоровья пациента, отсутствие возможности назначения адекватной и персонализированной терапии и, как следствие, утяжеление степени тяжести БА и ухудшение исхода заболевания [28, 63].

Безусловно, не существует каких-либо патогномоничных симптомов, позволяющих диагностировать бронхиальную астму в раннем возрасте. Трудности ди-

агностики во многом обусловлены также широкой распространенностью у детей обструктивного бронхита.

Важно подчеркнуть, что именно в педиатрической практике необходима ранняя диагностика заболеваний, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции, что позволит своевременно и рационально назначать терапию в каждом конкретном случае.

1.5 Стандартные методы диагностики бронхиальной обструкции у детей

Не менее важным аспектом являются вопросы диагностики РБ. Несмотря на существующее множество методов диагностики БОС, все же поиск диагностических критериев рецидивирующего обструктивного бронхита и дифференциально-диагностических критериев рецидивирующего обструктивного бронхита с бронхиальной астмой у детей раннего возраста относится к числу актуальных задач.

Для диагностики заболеваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом, уже существуют стандартные лабораторные и инструментальные методы. К инструментальным методам относятся рентгенография органов грудной клетки и методы исследования функции внешнего дыхания (такие, как спирография, пикфлоуметрия, бронхофонография и т.д.).

Оценке функционального состояния легких придается большое значение при установлении диагноза и определении степени тяжести заболевания. Задачей функционального исследования является преимущественно выявление изменений вентиляционной способности легких, среди которых доминируют обструктивные нарушения. В отличие от взрослых, у 15–18% детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями органов дыхания, благодаря высоким компенсаторным возможностям, вентиляционные нарушения отсутствуют не только в периоде ремиссии, но даже при обострении заболеваний [79, 91, 81]. Это

создает трудности в дифференциальной диагностике данных заболеваний. Учитывая тот факт, что у многих детей достаточно длительно сохраняются нормальные показатели функции внешнего дыхания при имеющейся патологии, оценить риск развития рецидивирования обструктивного бронхита или формирования бронхиальной астмы при впервые возникшем эпизоде обструкции на фоне ОРВИ зачастую является невозможным.

Трудности в диагностике у детей обусловлены тем фактом, что объективную характеристику функции легких можно дать, начиная с 6-летнего возраста, так как доказано, что только с данного возраста дети способны хорошо сотрудничать с врачом и у них возможно достичь хорошей воспроизводимости изучаемых показателей функции внешнего дыхания [75, 79, 184].

Из функциональных методов исследования для дифференциальной диагностики обструкции дыхательных путей наиболее часто применяются спирография и пневмотахография с регистрацией кривой «поток-объем» форсированного дыхания [79, 82].

Для оценки обратимости бронхиальной обструкции чаще всего применяется фармакологический бронходилатационный тест с β_2 -агонистами короткого действия [40, 44, 178].

Достоинством спирометрии является доступность метода, однако она имеет свои ограничения: в частности, метод требует активного участия в исследовании пациента, что затруднительно в педиатрической практике (с детьми младшего возраста).

Пикфлоуметрия – метод измерения максимальной объемной скорости воздуха во время форсированного выдоха после полного вдоха. Данный метод позволяет в домашних условиях определить снижение пиковой скорости выдоха и предугадать обострение до клинических проявлений бронхиальной обструкции [79, 82]. Метод пикфлоуметрии хорош, так как он прост в исполнении и, что самое важное, является основным методом мониторингирования бронхиальной проходимости. Однако он менее чувствителен, чем спирометрия, а также для получения кор-

ректных данных необходимо пользоваться всегда одним и тем же пикфлоуметром, т.к. показатели разных аппаратов могут несколько отличаться. Возможность использования данного метода исследования ограничивается возрастом ребенка (только с 5–6 лет) [82, 154].

Бронхофонография – в ее основе лежит анализ частотно-амплитудных характеристик шумов вследствие воздушного потока, возникающего при дыхании, а также дополнительных легочных звуков, появляющихся при патологии в бронхолегочной системе. Данный метод особенно ценен у детей раннего возраста, возможности использования спирографии, пикфлоуметрии у которых ограничены [50]. Однако данные бронхофонограммы неспецифичны и не несут дифференциальной значимости.

Воспаление дыхательных путей сопровождается гиперреактивностью бронхов, для диагностики которой применяют провокационные пробы с гистамином и метахолином. Однако нельзя использовать данные тесты для дифференциальной диагностики: на современном этапе не существует провокационных агентов, которые позволили бы четко дифференцировать между собой заболевания, протекающие с БОС [110]. В педиатрии их назначают крайне редко (в основном у подростков), с большой осторожностью, по особым показаниям.

Бронхоскопия в качестве дифференциально-диагностического критерия нозологических форм СБО не используется, так как эндоскопическая картина в данном случае неспецифична и характерна для многих как обструктивных, так и необструктивных заболеваний бронхолегочной системы.

Специфических изменений бронхиальной обструкции при рентгенологическом исследовании легких не выявляется. Рентгенологическая картина вариабельна и неспецифична. Рентгенологические признаки бронхитов косвенные. В ходе диагностики данных заболеваний, как правило, ограничиваются обзорной рентгенограммой [5, 12]. В периоде ремиссии может не определяться никаких изменений.

Определение газового состава артериальной крови позволяет более

объективно оценить тяжесть обострения заболевания. Выраженная бронхиальная обструкция (ОФВ1 – 30–40% от должного) сопровождается гиперкапнией, при менее выраженной обструкции определяются гипоксемия и гипокапния.

Целесообразно использование метода пульсовой оксиметрии, что позволяет определить насыщение артериальной крови кислородом и сделать заключение об эффективности введения бронходилатирующих средств.

Оценка аллергологического статуса производится с целью выявления так называемого причинного аллергена, вызывающего развитие и обострение БОС. Аллергологическая диагностика проводится только в фазе ремиссии бронхиальной астмы (GINA, 2011 г.).

Среди лабораторных методов исследования стоит выделить ОАК, биохимическое исследование крови, общий анализ мокроты, иммунологические исследования.

В общем анализе крови при выраженной обструкции, как правило, обнаруживаются – эозинофилия, умеренное увеличение СОЭ, лейкоцитоз. Увеличение СОЭ и лейкоцитов связано с тем, что БОС (вследствие как обструктивного бронхита, так и бронхиальной астмы) в детском возрасте в большинстве случаев возникает на фоне острой респираторной инфекции. Однако при обострении в периферической крови изменений может и не быть. Во время ремиссии показатели ОАК остаются в пределах нормы. Нередко отмечается эозинофилия, однако ее нельзя расценивать как патогномоничный симптом.

В общем анализе мокроты при обострении могут обнаруживаться и эозинофилы, и нейтрофилы. Гораздо реже в мокроте определяются кристаллы Шарко–Лейдена и спирали Куршмана, которые специфичны для БА. Однако, как правило, исследование мокроты не дает ясной картины генеза возникшей обструкции. В педиатрической практике также возникают затруднения со сбором мокроты, так как дети раннего возраста зачастую глотают и не умеют выплевывать мокроту.

Биохимический анализ крови – возможно увеличение С-реактивного белка

при инфекционном генезе заболевания.

Иммунологические исследования – нередко определяется увеличение количества IgE.

Таким образом, по данным ни одного из лабораторных показателей в отдельности (в том числе по уровню IgE) невозможно достоверно провести дифференциальную диагностику между различными нозологическими формами бронхообструктивного синдрома, а также предугадать прогноз впервые возникшей бронхиальной обструкции у детей.

Дифференциальная диагностика СБО у детей является чрезвычайно важной проблемой. От своевременного установления причин развития бронхообструкции зависит тактика ведения больного, эффективность проведения лечебных мероприятий, что в свою очередь определяет прогноз. К сожалению, в настоящее время нет скрининговых тестов (генетических или биохимических маркеров), позволяющих определить прогноз дальнейшего течения обструктивного бронхита.

1.6 Роль цитокиновой регуляции при бронхообструктивном синдроме

Как известно, главенствующая роль в формировании и рецидивировании многих заболеваний бронхолегочной системы отводится воспалению дыхательных путей. Следовательно, изучение различных медиаторов воспаления позволяет уточнить характер и тип воспалительного процесса и тем самым открывает большие возможности для оценки степени тяжести и прогнозирования дальнейшего течения заболевания [38, 180].

Особая роль в регуляции местных защитных реакций в тканях уделяется цитокинам [10, 81, 186].

В последние годы происходит активное изучение влияния цитокиновой регуляции на различные заболевания, в том числе, исследование роли цитокинов при болезнях органов дыхания [185]. При заболеваниях легких цитокины, участвуя в инфекционно-воспалительных реакциях и аллергическом ответе на

уровне специфического эффекторного звена, оказывают значимое влияние на формирование, тяжесть и прогноз патологического процесса [53, 54].

Изучено, что цитокины продуцируются и секретируются клетками иммунной системы в ответ на активирующий стимул, выполняют функции ее медиаторов, обеспечивающих межклеточную кооперацию, участвуют в иммунных и воспалительных реакциях, регулируя их силу и продолжительность. Иммунный ответ развивается при непосредственном участии цитокинов [116, 147].

Цитокины представляют собой гликолизированные полипептиды средней молекулярной массы (менее 30 kD), которые оказывают значимое влияние на иммунную систему посредством регуляции развития, функционирования и взаимодействия с другими системами.

Возможно разделение цитокинов на несколько семейств:

1. Интерлейкины, осуществляющие гуморальную связь между лейкоцитами;
2. Интерфероны, осуществляющие естественную защиту организма от вирусов;
3. Колонiestимулирующие факторы, способствующие продукции форменных элементов крови и, в том числе, лимфоцитов и макрофагов;
4. Факторы некроза опухолей, обладающие противовоспалительными, иммуностимулирующими и гемopoэтическими свойствами;
5. Факторы, трансформирующие рост клеток, характеризующиеся противовоспалительным действием, участвуют в качестве ингибиторов антителообразования и дифференцировки цитотоксических клеток;
6. Ростовые факторы, включающие фибробластный, эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста, способствующие регенерации поврежденных тканей [117].

Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Т-хелперы и макрофаги, которые выполняют главные роли в поддержке приобретенного и

врожденного иммунитета [123].

Местный эффект характеризуется повышением проницаемости сосудистой стенки, усилением местного кровотока, что приводит к накоплению экссудата, индукцией экспрессии на эндотелиальных клетках молекул адгезии, связывающих циркулирующие в крови лейкоциты и способствующих их миграции из капилляров в ткани.

Системное действие выражено в виде лихорадки, синтеза белков острой фазы, индукции лейкоцитоза за счет их выхода из костного мозга и депо [3].

В зависимости от этиологического фактора бронхиальной обструкции показатели цитокинового профиля и иммунного статуса у детей могут значительно отличаться.

Как известно, бронхиальная астма является полифакторным заболеванием, к ведущим патогенетическим механизмам которого относится хроническое аллергическое воспаление стенок воздухоносных путей. В основе развития заболевания важная роль принадлежит активации медиаторов воспаления, в частности интерлейкинов, которые стимулируют рост, дифференцировку и мобилизацию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и В-клеток как клеточных компонентов аллергического ответа [62, 106].

Исследователями было продемонстрировано, что процесс активного иммунологического распознавания универсален, а характер иммунного ответа определяется типом аллерген-специфических Т-хелперных клеток. Имеется 2 типа CD4⁺ клеток, продуцирующих взаимно исключаящий набор цитокинов: Th1 клетки, основным продуктом которого являются ИЛ-2, определяется у здоровых индивидуумов, тогда как Th2 тип хелперов, цитокиновый профиль которых представлен ИЛ-4, ИЛ-5, характерен для лиц с атопией. Цитокины и продуцирующие их клетки связаны между собой механизмом обратной связи, и в условиях повышенной продукции отдельных цитокинов происходит активация соответствующего типа Th-клеток [90].

Что касается обструктивного бронхита, как острого, так и

рецидивирующего, то для него характерно проявление обструкции на фоне респираторной инфекции. Патогенные микроорганизмы и их антигенные комплексы различаются по способности взаимодействовать с дендритными клетками, макрофагами, естественными или натуральными киллерами, что влияет на баланс цитокинов и на выбор направления дифференцировки CD4⁺ Т-лимфоцитов [34, 78, 179]. После контакта с инфекционными агентами происходит активная выработка моноцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12. В последующем на фоне стимуляции макрофагов данными цитокинами происходит дальнейшая выработка и других биологически активных молекул. Мишенями паракринового действия тех же провоспалительных цитокинов становятся эндотелиальные клетки кровеносных сосудов.

Две альтернативные субпопуляции Т-клеток в проинфекционной защите выполняют совершенно разные функции: Th2 являются активаторами В-лимфоцитов и гуморального иммунного ответа, а Th1, напротив, активирует макрофаги и клеточный иммунитет [145, 182, 183].

В зависимости от воздействий на воспалительный процесс цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительные (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-2, ИФН-γ).

Огромную роль во взаимодействии клеточных и гуморальных факторов иммунных и воспалительных реакций играет ИЛ-4. ИЛ-4 – это белок, который является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. Основными клетками-продуцентами ИЛ-4 являются активированные лимфоциты CD4-Th2. С другой стороны, переход CD4 – лимфоцитов Th0 в Th2 опосредуется так же ИЛ-4, что ведет к преобладанию гуморального типа иммунного ответа на антигены в организме. При активации клеток экспрессия гена ИЛ-4 достигает пика через 6 часов, а синтез фактора – через 48 часов. Именно ИЛ-4, продуцируемый Th2-лимфоцитами, на начальных стадиях развития аллергического воспаления связывается со своим рецептором на поверхности В-клеток и играет ключевую

роль в переключении В-клетками синтеза с IgG на IgE, который играет ведущее значение при атопии, являясь основным иммунологическим маркером сенсibilизации [6, 129]. При аллергии наблюдается усиленная продукция ИЛ-4, который стимулирует экспрессию некоторых молекул адгезии на эндотелиальных клетках, что в свою очередь приводит к увеличению адгезии лимфоцитов, моноцитов и, особенно, эозинофилов. На повышенную выработку IgE также влияют другие лимфокины (ИЛ-5 и ИЛ-6) [11].

Доказано, что в норме у детей на первом году жизни происходит трансформация иммунного ответа с IgE-зависимого (Th2) на инфекционный (Th1). Однако в случае отягощенной наследственности по атопии возможно сохранение IgE-зависимого ответа вследствие прямого влияния ИЛ-4.

Многие авторы в своих работах указывают на значимое повышение уровня ИЛ-4 (в 4,5 раза и более) в сыворотке и плазме периферической крови у пациентов с рецидивирующими и хроническими бронхолегочными заболеваниями [61, 70, 75]. В то же время отмечено нарастание уровня ИЛ-4 на фоне резкого снижения уровней провоспалительных цитокинов.

ИЛ-4 способствует усилению синтеза IgE-антител. ИЛ-5, -6, -10 поодиночке или в совокупности активируют тучные клетки, способствуют экспрессии рецепторов для IgE на ряде клеток и тем самым осуществляют накопление эозинофилов в слизистой оболочке бронхов. В свою очередь активированные эозинофилы вырабатывают продукты, обладающие повреждающим действием на окружающие ткани и поддерживают воспалительный процесс, вовлекая другие клеточные элементы. В то же время вещества, синтезируемые Th2, блокируют активность провоспалительных цитокинов, увеличивая чувствительность организма к бактериальным и вирусным агентам.

Работами многих авторов уже ранее доказано достоверное повышение ИЛ-4 и IgE в сыворотке крови детей с atopическими заболеваниями, в том числе atopической бронхиальной астмой.

ИЛ-8 относится к семейству альфа-хемокинов. Многие авторы относят ИЛ-8

к провоспалительным цитокинам наряду с ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-12, ИНФ [35]. Одна из наиболее важных биохимических функций ИЛ-8 заключается в том, что он выступает в качестве хемоаттрактанта для нейтрофилов [71, 100, 101]. Вначале ИЛ-8 был выделен из моноцитов, которые считались основным источником этого протеина [96, 119]. Выработка ИЛ-8 моноцитами стимулируется такими факторами, как: ИЛ-1, фактором некроза опухолей и вирусами [94, 100]. Продуцентами ИЛ-8 в результате активации становятся эндотелиальные клетки, моноциты, гранулоциты, фибробласты, эпителиальные клетки бронхов, кератиноциты, гепатоциты, мезангиальные клетки, хондроциты, меланоциты, дендритные клетки [174]. ИЛ-1 и ФНО- α являются индукторами синтеза и секреции ИЛ-8 [151, 152], ИНФ-у, неспособный самостоятельно индуцировать секрецию ИЛ-8, может выступать в качестве костимулятора при взаимодействии с другими цитокинами [166]. ИЛ-8 участвует в регуляции воспаления.

Инфекционные агенты и аллергены могут вызвать дисбаланс цитокиновой сети.

С целью определения уровня цитокинов используют сыворотку или плазму крови. Цитокины в крови персистируют непродолжительный период времени (минуты), однако в ряде случаев возможно их обнаружение в незначительном количестве среди здоровых доноров. Как правило, метод иммуноферментного анализа для данного значения оказывается не чувствительным, однако при различных заболеваниях, связанных с острой или хронической продукцией цитокинов, их сывороточные уровни становятся значительно выше. Таким образом, уровень цитокинов указывает на текущее состояние иммунного ответа и развитие защитных реакций организма.

В работе Кайтмазовой Н.К. (2013) показано содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови детей в остром периоде обструктивного бронхита. Отмечено значительное повышение уровня ИЛ-8, ИЛ-1 β и ИЛ-4 при выраженном уменьшении количества α -ИНФ. Подобный дисбаланс свидетельствует об угнетении клеточных форм защиты и активации

дифференцировки CD4-лимфоцитов в сторону Th2, активации В-лимфоцитов, переключении синтеза иммуноглобулинов на IgE. Все эти данные свидетельствовали о нарушении иммунореактивности организма детей раннего возраста в остром периоде обструктивного бронхита [54, 146].

В работе Горюнова А.В. (2010 г.) установлены значимые изменения цитокинового профиля у детей, страдающих атопическим дерматитом в сочетании с бронхиальной астмой. Доказано достоверно значимое повышение показателей ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 по сравнению с референтной группой, а также зависимость от длительности сочетанного течения атопических заболеваний. Выявлено, что рецидивирующее течение респираторных инфекций у детей, страдающих сочетанными формами атопической патологии, влияют на более значимое снижению уровней ИНФ- γ , ИЛ-2 и ИЛ-12, и повышение концентраций в крови ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13 и ФНО- α , что указывает на изменения в системе цитокиновой регуляции, характеризующие нарушения иммунных механизмов, элиминации как аллергенов, так и инфекционных агентов [69, 122, 137].

Однако остаются до конца не изученными и крайне противоречивыми сведения об особенностях иммунного ответа в зависимости от нозологических форм, патогенетических механизмов и тяжести течения бронхообструктивного синдрома, особенно у детей раннего возраста с отягощенной наследственностью по различным атопическим заболеваниям. Возможно, изучение активности ИЛ-4 и ИЛ-8 при обструктивном бронхите (как острого, так и рецидивирующего течения) и при вирус-индуцированном обострении бронхиальной астмы у детей раннего возраста позволит уточнить ведущие механизмы старта и течения воспалительного ответа в слизистых оболочках бронхиального дерева.

Бронхообструктивный синдром у детей может развиваться, как вследствие вирусных инфекций дыхательных путей, так и на фоне бронхиальной астмы, то есть заболеваний, в основе которых лежит различный иммунный ответ. Следовательно, уточнение иммунологических особенностей является весьма перспективным для дифференциальной диагностики. Уровни цитокинов при

остром бронхите у детей возможно рассматривать в качестве дополнительных маркеров воспаления, обеспечивающих гуморальный ответ [52, 136, 138].

В результате многочисленных исследований, как уже отмечено, выявлены разнонаправленные показатели цитокиновой регуляции, но работы по выявлению дифференциально-диагностической и прогностической значимости при однократном и рецидивирующем течении СБО проводились редко и не в корреляции с клинико-анамнестическими особенностями в каждом конкретном случае.

1.7 Роль генетического влияния на формирование и течение различных клинических вариантов бронхообструктивных заболеваний

Генетическим исследованиям мультифакторных заболеваний во многом способствует детальное описание патогенеза изучаемой патологии. Изучив молекулярные механизмы формирования заболевания, можно предположить возможное влияние соответствующих генов на развитие недуга. Изучение их изменчивости в связи с патологическими состояниями позволит выявить наследственные молекулярные особенности, предрасполагающие к развитию болезни [6, 16, 58, 149].

Современные представления о природе мультифакториальных заболеваний, к которым относятся и рецидивирующий бронхит, и бронхиальная астма, предполагают, что совокупность эффектов многих генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию, формирует неповторимую биохимическую индивидуальность человека. В зависимости от ее содержания можно судить либо о низком, либо о высоком уровне предрасположенности к развитию заболевания, которая в большинстве случаев реализуется посредством действия разрешающих факторов среды. Таким образом, для возникновения мультифакторных заболеваний необходимо наличие нескольких неблагоприятных полиморфизмов + сопутствующие заболевания + определенные условия внешней среды.

Что касается генетического исследования, то основная часть научных работ уделена изучению генов-кандидатов бронхиальной астмы. Работ по поиску генетических предикторов обструктивного бронхита пока еще не проводилось. Возможно, какие-то гены, которые были исследованы при бронхиальной астме, оказывают влияние на развитие острого обструктивного или рецидивирующего бронхита.

Первыми работами, направленными на поиск ассоциации БА с генетически детерминированными системами, были исследования генетических маркеров различных систем крови, в том числе AB0, MN, ADA и др. [9, 128, 133, 159].

В настоящее время существует представление о том, что гены-кандидаты, влияющие на формирование бронхиальной астмы и, возможно, играющие немалую роль в рецидивировании обструктивного бронхита, подразделяются на следующие группы:

1. *Гены атопии или гуморального иммунного ответа* локализованы в участках хромосомы 5q24-33 и содержат кластер семейства генов цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13, IL-3, GM-CSF), ответственный за развитие реакций немедленного типа (IgE-опосредованных реакций);

2. *Гены рецепторных молекул* (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2). IL-4R α — альфа цепь рецептора IL-4;

3. *Гены-модификаторы* (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1).

Ранее в различных исследованиях, посвящённых изучению бронхиальной астмы, уже показаны ассоциации более ста генов с предрасположенностью к развитию данного заболевания. К ним относятся, например, гены интерлейкинов 4, 10, 13; фактора некроза опухолей и другие. Многие из них кодируют белки иммунной системы или модулируют воспаление. Однако даже для этих генов результаты исследований не имеют достаточной воспроизводимости среди всех исследованных популяций [72, 160, 165, 181]. Большинство современных исследователей генетический компонент бронхиальной астмы рассматривается как полигенная система с комплексным эффектом комбинации генов, каждый из

которых в отдельности не способен (или в крайне редких случаях способен) вызвать болезнь [87, 93, 162].

Патогенез бронхиальной астмы и рецидивирования обструктивного бронхита рассматривается как совокупное действие генетических и средовых факторов.

Известен ряд работ, демонстрирующих влияние генов главного комплекса гистосовместимости (HLA) на восприимчивость к бронхиальной астме. Однако результаты исследований, посвященных поискам ассоциаций между БА и системой HLA, оказались неоднородны и даже противоречивы [9, 13, 88, 163].

Многочисленные исследования подтвердили существенный вклад генетических факторов в детерминацию уровня IgE и степени реактивности бронхов. Установлено, что тип наследования этих признаков, скорее всего, полигенный, причем гены, участвующие в контроле продукции IgE и гиперреактивности бронхов, перекрываются лишь частично, т.е. существуют две группы генов, одна из которых обуславливает подверженность атопии, а другая контролирует сократительную способность бронхов.

С точки зрения генетики, особый интерес вызывают гены интерлейкинов (ИЛ-4, -5, -9, -13), которые являются наиболее важными в развитии БА. ИЛ взаимодействуют с клетками-мишенями через специфические рецепторы на их поверхности. Следовательно, изучение полиморфизма генов рецепторов ИЛ является весьма перспективным. Первоначально была обнаружена миссенс мутация Gln551Arg гена α -цепи рецептора IL4RA. Авторы установили статистически значимую ассоциацию аллеля Arg551 с атопией. Однако в ряде последующих работ эти данные подтверждения не получили.

Имеются сведения о полиморфном варианте гена Ile50Val IL-4R α цепи, наличие которого повышает синтез IgE и является одним из определяющих наследственных факторов возникновения атопической формы заболевания. В 17% случаев замена одного аминокислотного остатка (изолейцина лейцином в позиции 181) в гене, кодирующем β -субъединицу высокоаффинного рецептора к IgE (Fc ϵ RI β),

приводит к развитию бронхиальной астмы [60, 67, 92, 161, 164]. Однако также имеются работы (а именно, проведенные в Италии и Японии), в которых аналогичные исследования подобной зависимости не выявили.

Частота встречаемости мутантного варианта гена альфа рецептор ИЛ-4 (IL4RA) 33–42%. Тип наследования: аутосомно-доминантный (встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой, для развития заболевания достаточно унаследовать 1 мутантный вариант гена от одного из родителей, вероятность возникновения болезни у детей составляет 50%). Функция гена: кодирует рецептор ИЛ-4, участвующий в контроле иммунного ответа, регулируя продукцию В-клетками IgE и контролируя дифференцировку Т-хелперов 2 типа.

В исследовании В.А. Казначеева по уточнению роли различных полиморфизмов промоторной области гена IL 4 (C<33T; C<590T и G1098T), было показано, что только C<33T полиморфизм ассоциирован с БА, так как он модулирует концентрацию сывороточного IL 4 и уровень общего IgE.

Имеются данные о роли гена цепи высокоаффинного рецептора IgE (FcERI). Взаимодействие повышенного уровня специфического IgE с FcER1 играет центральную роль в патогенезе атопии. Было высказано предположение, что молекулярные варианты FCER1B могут способствовать развитию атопического состояния за счет усиления высвобождения медиаторов воспаления тучными клетками или стимуляции экспрессии IL 4 и CD40 лиганда.

Имеется также ряд работ с неоднозначными результатами о влиянии гена В2-адренорецептора (ADRB2) на формирование гиперреактивности бронхов и развитие БА.

Наиболее хорошо в настоящее время изучен ген ADAM33, который важен для антенатального развития легких и особенно в морфогенезе разветвления и калибра дыхательных путей в 3- и 5-летнем возрасте [30, 114, 148, 168, 175].

Ген ADAM33 кодирует металлопротеазу, играющую значимую роль в функционировании гладких мышц бронхов и фибробластов легкого. Эти данные свидетельствуют о важной роли ADAM33 в ремоделировании дыхательных путей.

В настоящее время роль этих генетических вариаций, связанных с восприимчивостью к астме, подтверждена в работах, выполненных в Саудовской Аравии и Китае. Показательны результаты исследования T.D. Howard и соавт., которые установили значимость гена ADAM33 в патогенезе БА. А также в недавних исследованиях было отмечено, что ген ADAM33 связан с особенностями функционирования мышечных волокон дыхательных путей при БА.

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является секретоглобин – белок, синтезирующийся в значительном количестве клетками слизистой воздухоносных путей, в основном клетками Клара [37, 73, 125, 169].

Ген CC16 clara cell protein (GG, AG, AA) уже нашел свое подтверждение о влиянии на возникновение хронической ЛОР-патологии в докторской диссертации Тихомировой еще в 2009 г. Данный ген неоднократно встречается в работах посвященных изучению бронхиальной астмы. В последние годы идентифицированы мутантные аллели гена CC16, предрасполагающие в гомозиготном состоянии к астме (10% населения).

Ген CC16 clara cell protein является ответственным за синтез противовоспалительного белка, который продуцируется клетками clara, расположенными в дистальных отделах легких. В исследованиях было обнаружено, что у людей, страдающих бронхиальной астмой, концентрация белка CC16 была существенно ниже, чем у здоровых людей. В ходе ряда исследований была доказана связь полиморфизма A38G гена CC16 с риском возникновения БА.

Множество работ посвящено поиску генетической предрасположенности к БА, имеется большое количество работ по исследованию ХОБЛ и практически отсутствуют наработки по исследованию факторов риска развития рецидивирующего течения обструктивного бронхита у детей. Исследований по поиску генов-кандидатов предикторов рецидивирующего течения обструктивного бронхита у детей отсутствуют вовсе. По данным обзора литературных данных, проблема патогенеза обструктивного бронхита или бронхиальной астмы еще

очень далека от ее полного осмысления. Однако за последние годы ученые уже установили роль многих генов и их полиморфизмов в детерминации предрасположенности к бронхиальной астме. Таким образом, актуальным остается анализ ассоциаций полиморфизма еще не изученных или мало исследованных в этом отношении генов. Весьма интересным является исследование полиморфизма генов ИЛ-4, СС16 у детей с обструктивным бронхитом в качестве поиска возможности использовать их как маркеры предрасположенности к рецидивирующему течению данного заболевания и формированию бронхиальной астмы. Совокупность проведенного анализа клинико-anamнестических и иммунологических показателей в корреляции с генетическими факторами может дать основу для построения модели прогнозирования и создания индивидуального сценария развития заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Исследования проводились на базе ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница №2», отделения пульмонологии, и ОДКБ им. Силищевой Н.Н., отделения аллергологии и иммунологии г. Астрахани в период с 2013 по 2017 гг.

В ходе проведения данной работы было обследовано 184 ребенка.

Пациенты были подразделены на 3 группы.

Первую группу составили дети в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес 29 дней ($M \pm m = 3.50 \pm 0.21$ лет) с диагнозом острый обструктивный бронхит ($n = 54$). В данную группу вошли пациенты с однократным эпизодом СБО.

Вторая группа представлена детьми в возрасте с 1 года до 5 лет 11 мес. 29 дней ($M \pm m = 3.8 \pm 0.36$ лет) с диагнозом рецидивирующий бронхит. У данных больных синдром бронхиальной обструкции имел рецидивирующий характер, а именно 3 и более эпизода за год ($n=72$).

В третью группу вошли дети с диагнозом бронхиальная астма в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. 29 дней ($M \pm m = 7,36 \pm 0.50$ лет) ($n=58$).

Для корректного разделения по группам оценивался анамнез пациентов с глубиной поиска в 5 лет. В случае, если в дальнейшем при повторной госпитализации или на амбулаторном приеме у данных детей было отмечено рецидивирующее течение обструктивного бронхита или установлена бронхиальная астма, то эпизод СБО на момент нашего обследования был уже расценен как дебют соответствующего диагноза.

Нозологические диагнозы данным пациентам были выставлены на основании данных комплексного клинического обследования согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей,

одобренной на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 12.12.08.).

Диагноз верифицировался на основании клинических и анамнестических данных, стандартизированного обследования (лабораторных и инструментальных методов исследования, в т.ч. бронхофонография, спирография, пикфлоуметрия, рентгенография органов грудной клетки).

В качестве контрольной группы для иммунологического и генетического исследования было обследовано 50 условно здоровых детей, которые проходили плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях.

Все больные и лица контрольной группы были информированы и получено добровольное согласие родителей или законных представителей на участие в проводимом исследовании.

Распределение больных по возрастным группам выглядело следующим образом (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика обследуемых детей по возрасту

Возраст больных	Острый обструктивный бронхит	Рецидивирующий бронхит	Бронхиальная астма	Всего
До 3 лет	18 (33,3%)	30 (41,7%)	6 (10,3%)	54
С 3 до 6 лет	36 (66,6%)	42 (58,3%)	25 (43,1%)	103
Старше 6 лет	0	0	27 (46,6%)	27
Всего	54	72	58	184

Распределение по гендерному признаку в изучаемых группах представлено в таблице №2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика обследуемых детей по половому признаку

Пол ребенка	Острый обструктивный бронхит	Рецидивирующий бронхит	Бронхиальная астма	Всего
Мальчики	24 (44,4%)	30 (41,7%)	37 (63,8%)	91
Девочки	30 (55,6%)	42 (58,3%)	21 (36,2%)	93
Всего	54	72	58	184

2.2 Методы исследования

Исследование проводилось согласно стандартам оказания медицинской помощи с учетом соответствующей нозологии:

- сбор клинико-anamnestических данных,
- данные физикальных методов обследования (осмотр, перкуссия, пальпация, аускультация),
- стандартные методы исследования (лабораторные и инструментальные).

А также независимо от нозологической формы исследование дополнительно включало:

- анкетирование с помощью специально разработанной анкеты-опросника,
- иммунологические методы – определение общ. IgE, ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови методом ИФА,
- молекулярно-генетические методы – исследование полиморфизма A38G гена CC16 и полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 методом ПЦР и ПДРФ анализа.

В качестве биологического материала для исследований служили образцы цельной периферической крови и ее плазмы.

2.2.1 Клинико-anamnestический метод

Клинико-anamnestические особенности течения заболеваний обследуемых

пациентов уточнялись путем собственных наблюдений, данных медицинской документации, а именно клинической истории болезни, данные заключений узких специалистов, а также путем проведения анкетирования. Для проведения анкетирования была разработана специальная схема анкеты (таблица 3), которая отражала интересующие нас данные анамнеза жизни и анамнеза болезни.

Таблица 3 – Разработанная схема анкеты обследуемого ребенка

АНКЕТА ОБСЛЕДУЕМОГО РЕБЁНКА	
ФИО ребёнка:	Сопровождается ли заболевание: подъёмом температуры, увеличением лимфатических узлов, одышкой, вялостью, слабостью, плохим аппетитом, кашлем (сухим, влажным), заложенностью носа, болью в горле (подчеркните, нужное впишите):
Возраст: _____	Когда впервые выявлены симптомы обструктивного бронхита (возраст): _____
Пол: _____	Что больше всего беспокоит при заболевании: одышка, кашель, повышение температуры, свистящие хрипы: _____
Перечислите заболевания в семье: _____	Как часто отмечаются признаки обструкции (навязчивый кашель, одышка, свистящие хрипы): _____
Заболевания во время беременности: анемия, нефропатия, отёки, гипертония, угроза выкидыша, трихомониаз, уреоплазмоз, хламидиоз, аллергия, ОРВИ (подчеркните, нужное впишите): _____	Продолжительность симптомов обструкции: _____
Какая по счёту беременность: _____	Чем снимаются приступы: _____
До какого возраста ребёнок находился на грудном вскармливании: _____	Принимает ли ребёнок кортикостероидные гормоны: _____

Заболевания на первом году жизни: анемия, ОРЗ, бронхит, пневмония, конъюнктивит, атопический дерматит и др. заболевания (<i>подчеркните, нужное впишите</i>): _____	Как часто назначаются антибиотики: _____
Заболевания после года: _____	Частота стационарного лечения: _____
Аллергические реакции на пищевые продукты, медикаменты, пыльцу растений, бытовую химию (<i>да, нет, при положительном ответе подчеркнуть, на что именно</i>) и др.: _____	Сопутствующая патология: _____
Как часто ребенок болеет ОРВИ: 1. редко (1–2 раза в год) 2. не часто (3–4 раза в год) 3. часто (5–6 раз в год и более, или практически ежемесячно)	С чем связывает возникновение признаков обструкции: _____
Продолжительность заболевания: 3 – 4 дня 5 – 7 дней 10 – 14 дней более двух недель	У какого специалиста стоит на учете: _____

2.2.2 Стандартные методы исследования

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами.

Для постановки диагноза всем пациентам в 100% объеме были проведены следующие лабораторные методы исследования:

- общий анализ крови и мочи при поступлении в стационар и при выписке;

- биохимический анализ крови, обязательно включающий определение глюкозы, СРБ, общего белка, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина;
- в группе бронхиальной астмы – определение общего IgE.

Инструментальные методы исследования:

- рентгенография органов грудной клетки;
- в зависимости от возраста пациента – спирография или бронхофонография;
- консультация ЛОР-врача для уточнения наличия сопутствующей ЛОР-патологии.

2.2.3 Иммунологические методы исследования

В комплекс обследования входило определение иммунологических показателей (ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови), а также общего IgE дополнительно в группах с острым и рецидивирующим бронхитом.

Для исследований использовалась сыворотка периферической крови. Забор крови проводили из локтевой вены, далее кровь отстаивалась в течение 0,5–1 часа при 37°C в термостате для быстрого формирования фибринового сгустка, затем центрифугировалась 10 минут при 3000 об/мин или 20 мин при 1500 об/мин (с целью отделения сыворотки от форменных элементов). Сыворотка помещалась в микропробирки эппендорф и замораживалась в морозильной камере при температуре минус 20 °C для последующего исследования. По завершении набора необходимого количества сывороток производилось определение цитокинов и иммуноглобулинов на базе биохимической лаборатории ГБУЗ АО ДГКБ № 2 г. Астрахани.

Для определения уровня ИЛ-4, ИЛ-8, общего IgE использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-ИЛ-4», «ИФА-ИЛ-8», «IgE общий-ИФА», разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск). Данные наборы предназначены для определения концентрации

интерлейкинов или иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови в клинических, диагностических и научно-исследовательских лабораториях. Специфическими реагентами набора являются моноклональные антитела к анализируемым интерлейкинам или иммуноглобулинам. Содержание интерлейкинов выражали в пг/мл, иммуноглобулинов в МЕ/мл.

Принцип работы наборов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8», заключался в следующем: в наборе «ИФА-IL» использован «сэндвич»-вариант твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной этиотропной специфичностью к интерлейкину. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с биотином. На первой стадии анализа интерлейкин, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывался с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный ИЛ взаимодействовал с конъюгатом вторых антител – биотин. Количество связавшегося конъюгата оказывалось прямо пропорционально количеству интерлейкина в исследуемом образце. На последней стадии анализа в лунки вносилась авидин-пероксидаза. Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывалась концентрация ИЛ в определяемых образцах.

2.2.4 Молекулярно-генетические методы исследования

ВЫДЕЛЕНИЕ ДНК ИЗ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов венозной крови с использованием следующих реактивов: ЭДТА, SDS (фирма «Helicon»), фенол (фирма «AcrosOrganics», USA), протеиназы К (фирма «Helicon»), хлороформ, 96% этанола.

К 10 мл крови добавляли 3 мл этилендиамидтетраацетат Na (ЭДТА), затем смешивали кровь с 1мкл сахарозного буфера. После этого перемешивали 2–3 мин и центрифугировали 8000 об/мин 10 мин. Ядерный осадок ресуспензировали в 400 мкл буфера для протеиназы К. После чего добавляли 20 мкл 10% SDS (фирма «Helicon») до конечной концентрации 0,5% и инкубировали в присутствии 10 мкл. протеиназы К (фирма «Helicon»), в конечной концентрации 250 мкг/мл, в течение 16 часов при 37 °С. Позже добавляли 500 мкл забуференного фенола pH 8 (фирма «AcrosOrganics», USA), осторожно перемешивали 15 мин и центрифугировали 5 мин при 13400 об/мин. Далее переносили верхнюю фазу в другую пробирку, добавляли 500 мкл смеси фенол-хлороформ (1:1). Перемешивали 15 мин, центрифугировали 5 мин при 13400 об/мин. Экстрагировали фенол из верхней обводненной фазы 500 мкл хлороформа с последующим перемешиванием и центрифугированием 5 мин при 13400 об/мин. Далее к раствору ДНК (верхняя фаза) добавляли последовательно 16 мкл NaCl и 1000 мкл охлажденного 96% этанола. Перемешивали и центрифугировали 15 мин при 13400 об/мин, промывали преципитат 1 мл 70% этанола. Центрифугировали повторно, осадок высушивали и растворяли ДНК в буфере TE. Концентрацию ДНК оценивали при измерении оптической плотности при 260 и 280 нм против TE. Отношение A260/A280 должно быть > 1,8. ДНК хранили в буфере TE при – 20°С.

Состав буферных растворов:

Буфер для протеиназы К	- 10мМ трис-HCl pH 10,5; 0.15M NaCl; 1мМ ЭДТА pH8
TE буфер	- 10мМ трис-HCl, pH 7,4; 1мМ ЭДТА pH 8
Сахарозный буфер	- 0,32 М сахароза; 10 мМ трис-HCl pH 7,5; 1% тритон X-100, 5 мМ MgCl ₂

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР) ФРАГМЕНТОВ ГЕНОВ ИЛ-4 и СС16: Для проведения ПЦР фрагментов генов 250 нг (1 мкл) исследуемого образца геномной ДНК добавляли к 14 мкл смеси, в состав которой входили следующие компоненты: 1,5 мкл ДНТФ (дезоксинуклеотидтрифосфата) (в концентрации по 0,8 мМоль каждого); 1,5 мкл буфера НРБ (Tris-HCl, pH 8,8 1M) –

670 мкл, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ – 100 мкл, 2В-меркаптоэтанол – 7,8 мкл, MgCl_2 насыщенный – 14,4 мкл, dH_2O – 206,6 мкл); 8,7 мкл ампулированной воды; термостабильная ДНК-полимераза 0,3 мкл (0,2 ед./мкл («Сибэнзим», Новосибирск) и по 0,001 оптической единицы каждого олигопраймера (по 1 мкл каждого) [30]. Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров

Ген	Полиморфизм	Структура праймеров 5' $\diamond$ 3'
ИЛ-4	TT; CT; CC	F: TGGGGAAAGATAGAGTAATA R: TAAACTTGGGAGAACATGGT
CC16	AA; AG; GG	F: TATGTAGAGCCCTTGCCCTG R: GGTGAGGGTGACAGCGAGTT

Для амплификации использовали программируемый термоциклер Терцик фирмы «ДНК-технология» (Москва). Условия проведения ПЦР приведены в таблице 5.

Таблица 5 – Условия проведения ПЦР

Ген	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
СС16	96°-5 мин	12 циклов			72°-3 мин
		96°-15 сек	65°-20 сек		
		24 цикла			
		96°-10 сек	60°-20 сек	72°-30 сек	
ИЛ-4	96°-5 мин	30 циклов			72°-3 мин
		95°-20 сек	54°-20 сек	72°-20 сек	

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ГИДРОЛИЗ ЭНДОНУКЛЕАЗАМИ РЕСТРИКЦИИ ФРАГМЕНТОВ ГЕНОВ: Продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции (таблица 6).

Таблица 6 – Эндонуклеазы рестрикции

Ген	Размер ПЦР продукта	Эндонуклеаза
<i>СС16</i>	169 п.н.	Cfr13I
<i>ИЛ-4</i>	195 п.н.	Bme18I

Ферментативный гидролиз ДНК проводили согласно рекомендациям фирмы-изготовителя (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск). Инкубацию рестрикционной смеси с продуктами амплификации проводили в отдельных пробирках в термостате при 37°C (ночь) [30].

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ В ПОЛИАКРИЛАМИДНОМ ГЕЛЕ: Анализ длин рестрикционных продуктов генов проводился электрофоретическим разделением в 6% полиакриламидном геле (ПААГ), приготовленном на десятикратном трис-боратном буфере в аппарате для вертикального электрофореза с длиной стекла 20–22 см.

Электрофорез проводили при напряжении 100 В до тех пор, пока образец не входил в гель и не проходил около 1 см от начала лунок. В дальнейшем напряжение увеличивали до 300 В. Остановку электрофореза проводили за 3 см до выхода бромфенола из геля (максимальная «разгонка» ПЦР продуктов) [30].

2.2.5 Статистические методы анализа

В зависимости от правильности и неправильности распределения признака использовались параметрические или непараметрические методы.

Для анализа сведений о частоте исходов в зависимости от наличия фактора

риска в данной работе использован непараметрический метод статистики – критерий χ^2 Пирсона. С его помощью оценивалась значимость различий между фактическим количеством исходов, выявленным в результате исследования, и теоретическим количеством, которое можно было ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Он высчитывается по формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

Но в том случае, если при анализе четырехпольных таблиц хотя бы в одной ячейке число ожидаемого явления у нас было меньше 10, то нами рассчитывался критерий хи-квадрата с поправкой Йейтса, который помогает уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е. обнаружения различий там, где их нет. Для этого из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений вычиталось 0,5, что приводило к уменьшению величины критерия хи-квадрат.

Формула для расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса следующая:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}}$$

В том случае, если полученное значение критерия χ^2 оказывалось больше критического, это говорило о наличии статистически значимой взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом. При этом критический уровень значимости принимался равным 0,05 [65, 89, 177].

Для оценки ассоциации генотипов и аллелей изучаемых генов с патологическим фенотипом вычислялся показатель отношения шансов. Отношение шансов – статистический показатель (OR), один из основных способов описания в численном выражении того, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе. Отношение шансов позволяет оценить связь между определённым исходом и фактором риска.

Отношение шансов позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного фактора риска. Важно, что результатом применения отношения шансов является не только определение статистической значимости связи между фактором и исходом, но и ее количественная оценка.

OR рассчитывается по следующей формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Для оценки значимости отношения шансов рассчитываются границы 95% доверительного интервала (используется аббревиатура 95% ДИ или 95%). Формула для нахождения значения верхней границы:

$$e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Формула для нахождения значения нижней границы:

$$e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Если отношение шансов превышало 1, то это означало, что данный фактор риска оказывает прямое влияние на вероятность наступления исхода. Если же значение отношения шансов оказывалось меньше 1, то соответствующий фактор риска оказывал, напротив, протективное действие на наступление исхода.

При отношении шансов, равном единице, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинакова. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода.

Помимо абсолютного значения отношения шансов, для подтверждения статистической значимости данного критерия обязательно оценивался его 95% доверительный интервал. В том случае, если оба значения границ оказывались больше или меньше 1, и соответственно, в доверительный интервал не входила 1, то можно было судить о статистической достоверности влияния изучаемых факторов на исход при уровне значимости $p < 0,05$. Если доверительный интервал включал 1, т.е. значение нижней границы было меньше 1, а верхней, соответственно, больше 1, то можно было судить об отсутствии статистически значимой связи между фактором риска и исходом (p при этом оказывался $> 0,05$).

Уровень значимости влияния фактора риска на исход зависит также от величины доверительного интервала, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость.

Достоверность различий для сравнения независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью t-критерия Стьюдента и критерием Краскела–Уоллиса.

t-критерий Стьюдента – использовался для оценки равенства средних значений в двух выборках и рассчитывался по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

M_1 – средняя арифметическая первой сравниваемой совокупности (группы),

M_2 – средняя арифметическая второй сравниваемой совокупности (группы),

m_1 – средняя ошибка первой средней арифметической,

m_2 – средняя ошибка второй средней арифметической.

Полученное значение t-критерия Стьюдента сравнивалось с критическим значением по специальной таблице. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считались в том случае, если значение t-критерия оказывалось равным или больше табличного [65, 89, 177].

Критерий Краскела – Уоллиса – непараметрический метод, предназначен для проверки равенства медиан трех или более выборок. Он проверяет нулевые гипотезы, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами. Интерпретация критерия Краскела–Уоллиса в основном сходна с параметрическим одномерным дисперсионным анализом, за исключением того, что этот критерий основан скорее на рангах, чем на средних. Статистика критерия (которая должна быть модифицирована, если имеется много связанных значений) выражается формулой:

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1)$$

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Excel, STATISTIKA 6.0.

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1 Общая характеристика обследуемых пациентов

Среди пациентов как с острым, так и с рецидивирующим бронхитом основная масса детей относилась к возрастной категории от 3 до 6 лет (66,7% и 58,3% соответственно). В то время, как дети с бронхиальной астмой – это пациенты более старшей возрастной категории, а именно – позднего дошкольного и уже школьного возраста (43,1% и 46,6%).

Распределение пациентов по возрастам представлено в таблице № 7.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика обследуемых детей по возрасту

	До 3 лет	3–6 лет	Старше 6 лет	Статистическая достоверность:
1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	n=18 (33,3%)	n=36 (66,7%)	-	$\chi^2_{1-2} = 0,91$ p>0,05 df=1
2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	n=30 (41,7%)	n=42 (58,3%)	-	
3. Бронхиальная астма (n=58)	n=6 (10,3%)	n=25 (43,1%)	n=27 (46,6%)	χ^2_{1+2-3} с поправкой Йейтса = 13,443 p<0,001, df=1
		n=52 (90%)		

Согласно данным, представленным в таблице № 7 видно, что как при остром, так и при рецидивирующем бронхитах доминирующее количество пациентов приходилось на возраст от 3 до 6 лет. Однако именно диагноз бронхиальная астма достоверно чаще выставлялся пациентам в более старшем возрасте, от 3 до 6 лет и старше 6 лет ($\chi^2 = 14,75$; $p < 0,001$, $df=1$).

Учитывая дизайн исследования, нами был проанализирован возраст впервые возникшего бронхообструктивного синдрома у всех обследуемых детей (таблица

№ 8).

Таблица 8 – Возраст впервые возникшего СБО у детей (n=184)

	Дебют БОС до 3 лет	Дебют БОС старше 3 лет	Статистическая достоверность
1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	n=27 (50,0%)	n=27 (50,0%)	$\chi^2 = 0,00$
2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	n=57 (79,2%)	n=15 (20,8%)	$\chi^2 = 49,00$ $p < 0,001$, $df=1$
3. Бронхиальная астма (n=58)	n=25 (43,1%)	n=33 (56,9%)	$\chi^2 = 2,21$ $p > 0,05$ $df=1$

Из представленной таблицы видно, что у детей с острым обструктивным бронхитом старт обструктивного синдрома возникал с одинаковой частотой как до 3-х лет, так и после 3 лет. У пациентов с рецидивирующим бронхитом первый эпизод БОС достоверно чаще возникал до 3-летнего возраста ($\chi^2 = 49,0$; $p < 0,01$; $df=1$). Таким образом, можно утверждать, что ранний дебют СБО является неблагоприятным предрасполагающим признаком к формированию рецидивирующего течения обструктивного бронхита.

При бронхиальной астме дебют синдрома бронхиальной обструкции чаще наблюдался у детей после 3 лет, однако статистически достоверных различий по сравнению с детьми до 3-летнего возраста не выявлено.

Сравнительная характеристика пациентов по гендерному признаку показала, что в группе детей как с острым обструктивным бронхитом, так и с рецидивирующим, преобладали девочки над мальчиками (55,6% – 58,3% и 44,4% – 41,7% соответственно). Данные указаны в таблице № 9. В группе с рецидивирующим бронхитом показатели достигали статистически значимых значений ($\chi^2 = 4,00$; $p = 0,046$; $df=1$).

В то же время в группе пациентов с бронхиальной астмой диагноз достоверно чаще выставлялся мальчикам (n=37 – 63,8%; $\chi^2 = 8,83$; $p = 0,003$; $df=1$). Наши данные совпадают с результатами исследования других авторов, отраженными в национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия

лечения и профилактики» от 2017 года, мужской пол является одним из эндогенных факторов развития заболевания в дошкольном и раннем школьном возрасте.

Таблица 9 – Распределение пациентов по половому признаку

	Мальчики	Девочки	Статистическая достоверность:
1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	n=24 (44,4%)	n=30 (55,6%)	$\chi^2 = 1,33$ $p > 0,05$ $df = 1$
2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	n=30 (41,7%)	n=42 (58,3%)	$\chi^2 = 4,00$ $p = 0,046$, $df = 1$
3. Бронхиальная астма (n=58)	n=37 (63,8%)	n=21 (36,2%)	$\chi^2 = 8,83$ $p = 0,003$, $df = 1$

Таким образом, анализ гендерных различий показал, что пол ребенка не имеет прогностического значения для развития острого обструктивного бронхита, в то время как при рецидивирующем бронхите женский пол, а при бронхиальной астме мужской пол являются предикторами развития заболеваний.

3.2 Анализ анамнестических данных

Согласно поставленным задачам, проанализировано возможное влияние перинатальной патологии на дальнейшее развитие рецидивирующего характера обструктивного бронхита, бронхиальной астмы и единичных эпизодов обструкции у детей. Данные представлены в таблице № 10. Во всех исследуемых группах антенатальный период протекал неблагоприятно. Высокая частота отягощенного акушерского анамнеза была отмечена у матерей детей из всех трех сравниваемых групп, а именно у 77,7% детей в группе с острым обструктивным бронхитом, у 66,6% детей с рецидивирующим бронхитом и 81,0% детей с бронхиальной астмой.

Таблица 10 – Особенности течения беременности у матерей обследуемых детей

Неблагоприятные факторы антенатального периода	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность:
ОРВИ во время беременности	24 (44,4%)	39 (54,2%)	24 (41,4%)	$\chi^2 = 2,354$ $p > 0,05$ $df=2$
Угроза прерывания беременности	18 (33,3%)	21 (29,2%)	28 (48,3%)	$\chi^2 = 5,379$ $p > 0,05$ $df=2$
Анемия	3 (5,6%) ↓	15 (20,8%) ↑	12 (20,7%) ↑	$\chi^2 = 6,472$ $p = 0,040$, $df=2$
Гипертония	6 (11,1%)	6 (8,3%)	4 (6,9%)	$\chi^2 = 0,645$ $p > 0,05$ $df=2$
Токсикоз	6 (11,1%)	12 (16,7%)	16 (27,6%)	$\chi^2 = 5,296$ $p > 0,05$ $df=2$
Отсутствие патологии во время беременности	12 (22,2%)	24 (33,3%)	11 (19,0%)	$\chi^2 = 3,930$ $p > 0,05$ $df=2$

Среди всего многообразия патологий во время беременности наиболее часто регистрировались угроза прерывания и развития острых респираторных вирусных инфекций у матерей обследуемых пациентов.

Анализ статистических данных показал, что анемия у матерей во время беременности является прогностическим неблагоприятным фактором для развития в дальнейшем рецидивирующего бронхита у детей и формирования бронхиальной астмы ($\chi^2 = 6,472$; $p = 0,040$; $df=2$).

Согласно данным, приведенным в таблице, достоверных различий по частоте встречаемости респираторных вирусных инфекций, токсикоза, гипертонии и угрозы прерывания беременности в исследуемых группах выявлено не было.

Современная медицинская наука признает «золотым стандартом» грудное вскармливание. Мы проанализировали варианты питания детей на первом году жизни и получили следующие данные, представленные в таблице № 11.

Таблица 11 – Длительность грудного вскармливания

Длительность грудного вскармливания	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность
До 6 мес.	24 (44,4%)	45 (62,5%)	40 (69,0%)	$\chi^2 = 7,484$ $p=0,024$, $df=2$
Более 6 мес	30 (55,6%)	27 (37,5%)	18 (31,0%)	

Анализ статистических данных показал, что при раннем переходе на искусственное вскармливание достоверно чаще у детей развивается рецидивирующее течение синдрома бронхиальной обструкции как инфекционного, так и аллергического генеза. По всей видимости, данная тенденция связана с тем, что преждевременное отлучение от груди и перевод на искусственное вскармливание способствует ранней сенсибилизации, расширению спектра потенциальных пищевых аллергенов, снижению факторов пассивного гуморального иммунитета, что, как следствие, ведет к возникновению повторных респираторных заболеваний.

Как видно из приведенной таблицы, развитие рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы наблюдалось достоверно чаще среди детей, переведенных на искусственные адаптированные смеси еще до 6-мес. возраста – 62,5% и 69,0% соответственно ($\chi^2 = 7,484$; $p=0,024$; $df=2$). Среди пациентов, находящихся с диагнозом острый обструктивный бронхит, статистически значимо большее количество детей оставались на грудном вскармливании более 6 мес. по сравнению с детьми из 2 и 3 группы.

Нами анализировался наследственный семейный аллергоанамнез у обследуемых детей. Данные представлены в таблице № 12.

Таблица 12 – Семейный аллергоанамнез обследованных пациентов

	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность
Отягощенная наследственность по бронхиальной астме	12 (22,2%)	20 (27,7%)	26 (44,8%) ↑	$\chi^2=7,388$ $p=0,025$, $df=2$
Отягощенная наследственность по иным аллергическим заболеваниям	14 (25,9%)	23 (31,9%)	30 (51,7%) ↑	$\chi^2=9,058$ $p=0,011$, $df=2$

Согласно дизайну исследования уточнялась отягощенная наследственность по бронхиальной астме и по другим атопическим заболеваниям. К числу иных аллергических недугов были отнесены аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, острая и рецидивирующая крапивница, острая аллергическая реакция, атопический дерматит.

У пациентов из 3 группы в семейном анамнезе достоверно чаще диагностировалась бронхиальная астма и иные формы атопических заболеваний ($\chi^2=7,388$, $p=0,025$, $df=2$ и $\chi^2=9,058$, $p=0,011$, $df=2$ соответственно). В семьях пациентов из 1 и 2 групп сравнения достоверных различий по частоте как больших, так и малых форм респираторных аллергозов и других аллергических заболеваний выявлено не было.

Параллельно также уточнялся и личный аллергологический анамнез обследуемых пациентов (таблица № 13).

Несмотря на то, что обструктивный синдром у пациентов 1 и 2 группы был ассоциирован с вирусной инфекцией, высокий процент отягощенного аллергоанамнеза определялся в обеих группах (а именно, при остром обструктивном бронхите – 40,7%, при рецидивирующем – 59,7%). Однако при рецидивирующем бронхите данный показатель был достоверно выше, чем при остром обструктивном ($\chi^2_{1-2}=4,452$; $p=0,035$; $df=1$). Следовательно, неинфекционные факторы, такие как аллергены или триггеры, в патогенезе

бронхообструктивного синдрома имеют весьма важное значение.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика наличия сопутствующей аллергопатологии у обследуемых детей:

	Имеется сопутствующая аллергопатология	Не имеется сопутствующая аллергопатология	Статистическая достоверность	Статистическая достоверность
1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	22 (40,7%)	32 (59,3%)	$\chi^2=3,704$, p=0,055, df=1	$\chi^2_{1-2} = 4,452$; p=0,035; df=1
2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	43 (59,7%)	29 (40,3%)	$\chi^2=5,444$, p=0,020, df=1	
3. Бронхиальная астма n=58	49 (84,5%)	9 (15,5%)	χ^2 с поправкой Йейтса =52,448, p=0,001, df=1	$\chi^2_{1-2-3} = 22,951$; p=0,001; df=2

Согласно полученным статистическим данным, определяется уверенный тренд нарастания количества пациентов со скомпрометированным личным аллергоанамнезом от острого обструктивного бронхита к бронхиальной астме.

Как видно из данных приведенных в таблице № 13, наличие сопутствующих аллергических заболеваний является неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции. Получены статистически значимые результаты влияния отягощенного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой ($\chi^2=5,444$, p=0,020, df=1 и $\chi^2=55,172$, p<0,01, df=1 соответственно).

Также установлено, что синдром бронхообструкции в большинстве случаев развивается у часто болеющих детей. Под часто болеющими детьми мы подразумевали наличие эпизодов респираторных инфекций верхних дыхательных путей более 8 раз в год в течение первых 3-х лет жизни и 5–6 в дошкольном и младшем школьном возрасте. Значительная часть обследуемых нами пациентов, а именно 64,8% из группы с острым обструктивным бронхитом, 80,5% из группы с рецидивирующим бронхитом и 75,8% с бронхиальной астмой, страдали частыми респираторными вирусными инфекциями. Данные представлены в таблице № 14.

Таблица 14 – Характеристика пациентов по количеству переносимых ОРВИ за год

Частота ОРВИ	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность:
Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	35 (64,8%)	58 (80,5%) ↑	44 (75,8%)	$\chi^2_{1-2} = 3,955;$ $p=0,047,$ $df=1$ $\chi^2_{1-2-3} = 4,108;$ $p=0,129,$ $df=2$
Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей	19 (35,2%)	14 (19,5%)	14 (24,2%)	

Таким образом, дети с высокой частотой ОРВИ составляют группы риска по развитию рецидивирующего характера бронхообструктивного синдрома. Это связано, с одной стороны, с тем, что происходит развитие транзиторной гиперреактивности бронхов, которая сохраняется на протяжении 4–6 недель от момента начала заболевания, с другой – самопроизвольной способностью вируса воздействовать на тучные клетки с продукцией в последующем гистамина и других медиаторов воспаления, влияющих на гладкую мускулатуру, бокаловидные клетки и сосуды с реализацией клиники пролонгированного СБО.

Согласно полученным данным, в группе с рецидивирующим бронхитом детей с частыми респираторными вирусными инфекциями в анамнезе отмечено достоверно больше, чем в группе с острым обструктивным бронхитом ($\chi^2 = 3,955;$ $p=0,047,$ $df=1$).

Мы проанализировали, как влияет на дальнейшее рецидивирование обструктивного синдрома у детей эпизод вирусной инфекции на первом году жизни. Результаты отражены в таблице № 15.

Таблица 15 – Наличие респираторных инфекций на первом году жизни

	Заболевания ОРВИ на первом году жизни		Статистическая достоверность	Статистическая достоверность
	отмечены	не отмечены		

1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	24 (44,4%)	30 (55,6%)	$\chi^2=1,333$ p=0,249, df=1	$\chi^2_{1-2} = 4,06$; p=0,044; df=1.
2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	45 (62,5%)	27 (37,5%)	$\chi^2=9,000$, p=0,003, df=1	
3. Бронхиальная астма (n=58)	34(59%)	24 (41%)	$\chi^2=3,448$ p=0,064, df=1	$\chi^2_{1-2-3}=4,322$, p=0,116, df=2

Согласно данным, приведенным в таблице, можно сделать вывод, что старт респираторных инфекций на первом году жизни оказывает неблагоприятное влияние на формирование в дальнейшем рецидивирующего бронхита ($\chi^2 = 9,000$; p=0,003; df=1).

3.3 Особенности течения синдрома бронхиальной обструкции при различных нозологических формах

При госпитализации у обследуемых пациентов определялся следующий симптомокомплекс, представленный в таблице № 16.

Таблица 16 – Структура предъявляемых жалоб в клинике БОС при различных нозологиях

Клинические проявления	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность
Кашель	54 (100,0%)	72 (100,0%)	58 (100,0%)	
Одышка	24 (44,4%)	36 (50,0%)	49 (84,5%)↑	$\chi^2 = 22,747$ p<0,001, df=2
Дистанционные хрипы	24 (44,4%)	33 (45,8%)	45 (77,6%)↑	$\chi^2 = 16,847$ p<0,001, df=2
Затрудненное носовое дыхание	38 (70,4%)	62 (86,1%) ↑	23 (39,7%)	$\chi^2 = 31,710$ p<0,001, df=2
	$\chi^2_{1-2}=4.668$, p=0,031, df=1			
Симптомы интоксикации	38 (70,4%) ↑	27 (37,5%)	9 (15,5%)	$\chi^2 = 35,359$ p<0,001, df=2
	$\chi^2_{1-2} = 13.349$, p<0,001, df=1			
Увеличение л/узлов	3 (5,6%)	29 (40,3%) ↑	3 (5,2%)	$\chi^2 = 34,699$ p<0,001, df=2

Независимо от нозологической формы, у 100% детей во всех группах наблюдался кашель. В то время как другие симптомы имели статистически значимые отличия по частоте встречаемости в зависимости от нозологических форм.

Средняя и тяжелая степень проявления бронхообструктивного синдрома в форме одышки и дистанционных хрипов наблюдались при бронхиальной астме достоверно чаще, чем у пациентов в 1 и 2 группах ($\chi^2 = 22,747$, $p < 0,001$, $df=2$ и $\chi^2 = 16,847$, $p < 0,001$, $df=2$ соответственно).

В то же время при остром обструктивном бронхите достоверно чаще наблюдались симптомы интоксикации, такие как: повышение температуры тела, слабость, утомляемость, снижение аппетита ($\chi^2 = 35,359$, $p < 0,001$, $df=2$). По всей видимости, это связано с тем, что причиной бронхообструктивного синдрома у данных детей являлась острая вирусная инфекция, которая и послужила поводом для госпитализации.

При проведении статистических методов исследования было выявлено достоверное превосходство количества пациентов с затрудненным носовым дыханием и регионарным лимфаденитом при рецидивирующем бронхите ($\chi^2 = 31,710$, $p < 0,001$, $df=2$ и $\chi^2 = 34,699$, $p < 0,001$, $df=2$ соответственно), что связано с наличием сопутствующей ЛОР-патологии. У детей с рецидивирующим бронхитом аденоиды, гаймориты, гипертрофия небных миндалин, риниты диагностировались достоверно чаще, чем у детей 1 и 3 групп (66% по отношению к 44% и 40% соответственно) – $\chi^2 = 10,965$, $p < 0,001$, $df=2$. Рецидивирующий характер обструктивного синдрома при хронической ЛОР-патологии ассоциирован со способностью вирусов вызывать и пролонгировать гиперреактивность бронхов, а также разрастание лимфоидной ткани снижает санационную способность респираторного тракта и нарушает физиологическое очищение и согревание вдыхаемого воздуха. Таким образом, наличие сопутствующей ЛОР-патологии является неблагоприятным фактором для формирования рецидивирующего характера обструктивного бронхита.

У всех детей определялась функция внешнего дыхания. В зависимости от возраста использовались разные методы исследования: пациентам старше 5 лет, способным выполнить дыхательные патерны, проводилась спирометрия (степень обструктивного синдрома оценивалась по объему форсированного выдоха за 1 секунду), детям младшего возраста проводилась бронхофонограмма. При проведении бронхофонограммы наблюдались изменения проходимости нижних и средних дыхательных путей у всех обследуемых пациентов, однако степень выраженности была разной. Результаты отражены в таблице 17.

Таблица 17 – Степени нарушения ФВД у обследуемых пациентов

Степень нарушения ФВД	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность
Легкое	11 (20,4%)	11 (15,3%)	2 (3,4%)	$\chi^2 = 7,603$ $p=0,023$, $df=2$
Умеренное	23 (42,6%)	32 (44,4%)	25 (43,1%)	$\chi^2 = 0,048$; $p=0,977$, $df=2$
Тяжелое	20 (37,0%)	29 (40,3%)	31 (53,4%)	$\chi^2 = 3,558$; $p=0,169$, $df=2$

Среди обследуемых пациентов степень нарушения дыхательной проходимости наиболее чаще оценивалась как умеренная или тяжелая (без достоверных различий по группам). Количество детей с легкими нарушениями было минимальным, что связано с получением лечения при легком течении синдрома бронхиальной обструкции в амбулаторных условиях.

Согласно рекомендованным схемам терапии все пациенты получали бронхолитики, ингаляционные гормоны, при тяжелом течении СБО в комплекс терапии добавлялись системные глюкокортикостероиды и метилксантины.

Таким образом, анализ антенатального и постнатального периода, особенностей клинической картины, личного и семейного аллергоанамнеза позволил выявить основные предикторы развития рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы.

К предикторам рецидивирующего характера синдрома бронхиальной

обструкции как при рецидивирующем бронхите, так и при бронхиальной астме можно отнести следующие факторы: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие сопутствующих аллергических заболеваний.

В то же время статистический анализ позволил выявить специфический характер предрасполагающих факторов, в частности, для рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы.

При рецидивирующем бронхите к доминирующим предрасполагающим факторам можно отнести: гендерные различия, а именно женский пол, ранний старт респираторных инфекций, а именно на первом году жизни, частые инфекционные поражения дыхательных путей в анамнезе, начало бронхообструктивного синдрома в течение первых трех лет, а также наличие хронических очагов инфекции ЛОР-органов.

В то же время при бронхиальной астме основными предикторами явились: уже мужской пол, более старший возраст постановки диагноза, а именно после трех лет, комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза, а также более тяжелое проявление бронхообструктивного синдрома.

Всё же для решения вопроса о разработке алгоритмов дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с БОС, необходимо также учесть и результаты иммуногенетического исследования.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

4.1 Сравнительная характеристика показателей иммунного профиля пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

В настоящее время актуально изучение иммунопатологических механизмов, лежащих в основе развития бронхообструктивного синдрома, который, как известно, сопровождается активным инфекционным или аллергическим воспалением, приводящим к структурным изменениям тканей легких и бронхов. Цитокины, участвуя в инфекционно-воспалительном процессе и аллергическом ответе на уровне специфического эффекторного звена, в значительной мере определяют направление, тяжесть и исход бронхиальной обструкции [43, 66, 71]. Цитокины подразделяются на две группы: провоспалительные и противовоспалительные.

В соответствии с поставленными задачами исследования, нами изучены 2 цитокина: ИЛ-4, который можно рассматривать как двоякий цитокин (и про-, и противовоспалительный), и ИЛ-8, относящийся к группе провоспалительных цитокинов, у всех обследуемых пациентов в периоде обострения основного заболевания.

ИЛ-4 участвует в регуляции роста и дифференцировки В-лимфоцитов, влияет на продукцию и секрецию IgE, продуцируется активированными CD4⁺ Т-лимфоцитами (Th2), тучными клетками и эозинофилами.

ИЛ-8 является типичным хемоаттактантом, и ему принадлежит доминирующая роль в активации нейтрофилов.

Как уже сказано, ИЛ-4 играет непосредственную роль в переключении в В-лимфоцитах синтеза IgG и IgM на IgE, поэтому параллельно с изучением ИЛ-4 мы исследовали и уровень IgE в периферической крови всем обследуемым

пациентам. Данные обследования представлены в таблице № 18.

Таблица 18 – Показатели ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE у пациентов основной группы и группы сравнения ($M \pm m$)

Группа контроля (условно здоровые) n=50	1. Острый обструктивный бронхит (n=54)	2. Рецидивирующий бронхит (n=72)	3. Бронхиальная астма (n=58)	t-критерий Стьюдента; p
ИЛ-8 (пг/мл) (норма до 10 пг/мл)				
11,19 ± 0,81	68,12 ± 14,13	82,58 ± 13,62	37,79 ± 9,01	<u>1-2:</u> t-критерий Стьюдента = 0,74; p=0,462650
	t-критерий Стьюдента с группой контроля:			<u>1-3:</u> t-критерий Стьюдента = 1.81; p=0,073073
	4,02; p=0,000112	5,23; p=0,000001	2,94; p=0,004062	<u>2-3:</u> t-критерий Стьюдента = 2.74; p=0,006974
ИЛ-4 (пг/мл) (норма до 0,2 пг/мл)				
0.11± 0,01	0,15 ± 0,02	0,52 ± 0,07	1.41 ± 0,14	<u>1-2</u> t-критерий Стьюдента = 5,08; p=0,000001
	t-критерий Стьюдента с группой контроля:			<u>1-3</u> t-критерий Стьюдента = 8.91; p=0,000000
	1.79; p=0,000112	5,80; p=0,000000	9,26; p=0,000000	<u>2-3</u> t-критерий Стьюдента = 5,69; p=0,000000
IgE (МЕ/мл)				
44,56 ± 3,28	56,63 ± 5,45	144,23 ± 19,83	304,49 ± 22,38	<u>1-2</u> t-критерий Стьюдента = 4,26; p=0,000040
	t-критерий Стьюдента с группой контроля:			<u>1-3</u> t-критерий Стьюдента = 10,76; p=0,000000
	1.90; p=0,060613	4,96; p=0,000002	11,49; p=0,000000	<u>2-3</u> t-критерий Стьюдента = 5,36; p=0,000000

В ходе наших исследований было выявлено значительное повышение ИЛ-8 в периферической крови у пациентов всех сравниваемых групп по сравнению с условно здоровыми детьми (t-критерий Стьюдента 4,02; p=0,000112; 5,23;

$p=0,000001$; 2,94; $p=0,004062$ соответственно). Это доказывает наличие инфекционного генеза воспаления при бронхиальной обструкции в детском возрасте. При статистическом анализе было выявлено более значимое повышение уровня ИЛ-8 при рецидивирующем бронхите относительно показателей, выявленных у пациентов при остром обструктивном бронхите (t-критерий Стьюдента = 0,74; $p=0,462650$), однако данные различия оказались достоверно незначимыми. По всей видимости, высокий показатель ИЛ-8 у детей с рецидивирующим бронхитом связан с неоднократно возникающим воспалительным процессом, что в дальнейшем приводило к гиперреактивности бронхов и, как следствие, к рецидивированию синдрома бронхиальной обструкции.

Несмотря на то, что уровень ИЛ-8 в сыворотке периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой был повышен относительно показателей нормы, он достоверно ниже, чем у пациентов из 2 группы (t-критерий Стьюдента = 2,74; $p=0,06974$).

При исследовании уровня ИЛ-4 выявлено, что максимальные показатели определялись у больных с бронхиальной астмой (t-критерия Стьюдента $_{1-3} = 8,91$; $p=0,000000$, t-критерия Стьюдента $_{2-3} = 5,69$; $p=0,000000$). Это связано с Th-2 направлением воспалительного процесса, как правило, которое имеет генетически обусловленную природу у данной категории больных.

В то же время повышенный уровень ИЛ-4 наблюдался и у детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита (t-критерия Стьюдента = 5,08; $p=0,000001$). Возможно, это связано с несколькими причинами: младший возраст с преобладанием Т-хелперного ответа 2 типа, поздний старт иммунной системы с отсроченным переключением с Th2 на Th1 ответ или вследствие генетических полиморфизмов, оказывающих стимулирующее влияние на уровень ИЛ-4. В дальнейшем в работе мы проанализировали возможное влияние полиморфизмов исследуемых генов на уровень ИЛ-4.

Все же при наличии статистически значимых различий уровня ИЛ-4 между

пациентами с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом данный показатель во второй сравниваемой группе незначительно превышает норму несмотря на то, что кровь у пациентов была взята в периоде обострения СБО.

При исследовании уровня общего IgE в периферической крови у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой выявлено достоверное повышение данного показателя относительно нормативных значений (t-критерий Стьюдента 4,96; $p=0,000002$ и 11,49; $p=0,000000$ соответственно). При остром обструктивном бронхите показатели значимо не отличались от результатов, полученных в контрольной группе пациентов. При анализе уровня общего IgE между группами было выявлено достоверное превышение данного показателя у пациентов 2 и 3 групп по сравнению с результатами исследования в группе детей с острым обструктивным бронхитом – t-критерий Стьюдента $_{1-2} = 4,26$; $p=0,000040$ и t-критерий Стьюдента $_{1-3} = 10,76$; $p=0,000000$ соответственно. Все же наиболее значимое превышение общего IgE отмечалось среди пациентов с бронхиальной астмой (t-критерий Стьюдента $_{2-3} = 5,36$; $p=0,000000$).

Подобное повышение общего IgE в периферической крови обследуемых пациентов в очередной раз доказывает важное значение атопического компонента в патогенезе рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома.

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать, что повышенный уровень ИЛ-8 является диагностическим критерием обструктивного бронхита, а наиболее значимое увеличение его показателей является прогностическим маркером формирования рецидивирующего бронхита. Как видно, при рецидивирующем бронхите имеется и значимое увеличение ИЛ-4 и IgE, однако при бронхиальной астме превышение данных показателей наиболее очевидно. Следовательно, повышение уровня ИЛ-4 в сочетании со значимым превышением IgE можно считать неблагоприятным прогностическим критерием формирования бронхиальной астмы.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ НА ИСХОД БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Как известно, для возникновения хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, необходимо сочетанное воздействие генетических и средовых факторов. В то же время не исключается влияние генетических предикторов на течение рецидивирующего бронхита у детей. Для уточнения роли генов модификаторов воспалительного процесса как на течение хронического аллергического воспаления, так и рецидивирующее поражение средних и нижних дыхательных путей инфекционного генеза, нами проведено следующее исследование.

В ходе работы была проанализирована мутационная изменчивость в ассоциации с фенотипическими признаками заболеваний у детей обследованных групп. Таким образом, предпринята попытка поиска модулирующей роли молекулярно-генетических факторов на течение различных клинико-патогенетических вариантов бронхообструктивных заболеваний у детей. Гены-кандидаты, которые важны в развитии бронхиальной астмы, возможно, играют немалую роль и в рецидивировании обструктивного бронхита, поэтому нами для исследования были выбраны гены, которые ранее в той или иной мере отражены в работах, посвященных изучению диагностики бронхиальной астмы, а именно это ген CC16 и ген ИЛ-4.

5.1 Роль полиморфизма A38G гена CC16 на течение и исход бронхообструктивного синдрома у детей

Как известно, ген CC16 кодирует синтез одноименного белка специальными секреторными клетками бронхов (clara cell), играющими важную роль в воспалительной реакции в бронхах. Ген CC16 картирован в области 11q13, имеет частый полиморфизм в позиции 38 (A38G) в некодирующей части 1 экзона. Согласно литературным данным, 43,6% европейцев являются гомозиготами по

наличию G-аллеля (38G/G) и 46,2% – гетерозиготны, т.е. имеют генотип 38A/G. Остальные 10% населения представлены гомозиготами по A-аллелю (38A/A) [11, 110].

В ходе наших исследований была определена частота встречаемости полиморфизма A38G гена CC16 у различных групп пациентов, а именно, у пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом, бронхиальной астмой. В качестве группы сравнения была представлена кровь условно здоровых детей без наличия хронической бронхолегочной патологии.

В ходе исследования распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизму A38G в контрольной группе повторяло распределение, представленное в литературе в европейской популяции обследованных. А именно G/G определен в 44,0% случаев, A/G в 48,0% случаев, A/A лишь в 8,0% случаев; при этом аллель G встречался в 62,2%, аллель A – в 37,8%. Контрольная группа детей в нашем исследовании была представлена следующим национальным составом: 72,7% – русские, 13,8% – казахи, 3,9% – калмыки, 9,6% прочие.

Для подтверждения ассоциации полиморфизма гена CC16 с риском развития бронхообструктивных заболеваний у детей нами проведено сравнение частот генотипов с показателями среди условно здоровых лиц. Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди–Вайнберга. Достоверных различий по частоте встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма A38G гена CC16 при сравнении острого обструктивного бронхита, рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы с контрольной группой не найдено (таблица № 19–27).

Таблица 19 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в группах условно здоровых детей и пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Контрольная группа: Условно здоровые (n=50)	Острый обструктивный бронхит (n=54)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G/G-A/G-A/A} = 0,289$; p=0,866; df=2
----------	---	---	---

G/G	22 (44,0%)	21 (38,9%)	$\chi^2 = 0,280$, $p=0,597$, $df=1$
A/G	24 (48,0%)	28 (51,9%)	$\chi^2 = 0,154$, $p=0,695$, $df=1$
A/A	4 (8,0%)	5 (9,2%)	$\chi^2 = 0,052$, $p=0,820$, $df=1$
Аллели	n=74	n=82	
G	46 (62,2%)	49 (59,8%)	$\chi^2 = 0,095$, $p=0,759$, $df=1$
A	28 (37,8%)	33 (40,2%)	

Таблица 20 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в группах условно здоровых детей и пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	Контрольная группа: Условно здоровые (n=50)	Рецидивирующий бронхит (n=72)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G/G-A/G-A/A} = 5,225$; $p > 0,05$; $P=0,074$; $df=2$
G/G	22 (44,0%)	36 (50%)	$\chi^2 = 0,426$, $p=0,514$, $df=1$
A/G	24 (48,0%)	22 (30,5%)	$\chi^2 = 3,823$, $p=0,051$, $df=1$
A/A	4 (8,0%)	14 (19,5%)	$\chi^2 = 3,073$, $p=0,080$, $df=1$
Аллели	n=74	n=94	
G	46 (62,2%)	58 (61,7%)	$\chi^2 = 0,004$, $p=0,952$, $df=1$
A	28 (37,8%)	36 (38,3%)	

Таблица 21 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в группах условно здоровых детей и пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Контрольная группа: Условно здоровые (n=50)	Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G/G-A/G-A/A} = 3,062$; $p=0,217$; $df=2$
G/G	22 (44,0%)	18 (31%)	$\chi^2 = 1,936$, $p=0,165$, $df=1$
A/G	24 (48,0%)	30 (51,7%)	$\chi^2 = 0,149$, $p=0,700$, $df=1$
A/A	4 (8,0%)	10 (17,3%)	$\chi^2 = 2,033$, $p=0,154$, $df=1$
Аллели	n=74	n=88	
G	46 (62,2%)	48 (54,5%)	$\chi^2 = 0,957$, $p=0,328$, $df=1$
A	28 (37,8%)	40 (45,5%)	

При комплексном сравнении аллелей и генотипов получены статистически значимые различия по генотипу AG у пациентов с рецидивирующим бронхитом (таблица № 22). Отношение шансов = 0,429 (ДИ 0,238 – 0,773) говорит о том, что данный генотип является протективным и его снижение при рецидивирующем бронхите способствовало реализации заболевания.

Таблица 22 – Распределение генотипов и частот аллелей гена CC16 в группах условно здоровых детей и пациентов с СБО

Генотипы	Контрольная группа: Условно здоровые (n=50)	Острый обструктивный бронхит (n=54)	Рецидивирующий бронхит (n=72)	Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность:
G/G	22 (44,0)	21 (38,9%)	36 (50%)	18 (31%)	$\chi^2 = 5,041$ p=0,169, df=3
A/G	24 (48,0%)	28 (51,9%)	22 (30,5%)	30 (51,7%)	$\chi^2 = 8,326$ p=0,040, df=3
			OR = 0,429 (ДИ 0,238 – 0,773)		
A/A	4 (8,0%)	5 (9,2%)	14 (19,5%)	10 (17,3%)	$\chi^2 = 4,751$ p=0,191, df=3
Аллели	n=74	n=82	n=94	n=88	
G	46 (62,2%)	49 (59,8%)	58 (61,7%)	48 (54,5%)	$\chi^2 = 1,305$ p=0,728, df=3
A	28 (37,8%)	33 (40,2%)	36 (38,3%)	40 (45,5%)	

5.2 Анализ ассоциации вариантных аллелей полиморфизма A38G гена CC16 с клинико-анамнестическими особенностями у детей с различными вариантами бронхообструктивных заболеваний

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от половой принадлежности представлены в таблице № 23.

Таблица 23 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от пола среди всех обследуемых пациентов

Генотипы	Мальчики (n=91)	Девочки (n=93)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 0,822$; $p=0,663$; $df=2$
G/G	40 (43,9%)	35 (37,6%)	$\chi^2 = 0,761$, $p=0,383$, $df=1$
A/G	38 (41,8%)	42 (45,2%)	$\chi^2 = 0,217$, $p=0,642$, $df=1$
A/A	13 (14,3%)	16 (17,2%)	$\chi^2 = 0,295$, $p=0,587$, $df=1$
Аллели	(n=129)	(n=135)	
G	78 (60,4%)	77 (57,0%)	$\chi^2 = 0,320$, $p=0,572$, $df=1$
A	51 (39,5%)	58 (43,0%)	

Достоверных различий по частоте встречаемости аллелей (A, G) и генотипов (G/G, A/G и A/A) полиморфизма A38G гена CC16 по гендерному признаку среди обследованных пациентов не найдено.

В дальнейшем мы рассмотрели различия по гендерному признаку по нозологическим группам. При анализе частот аллелей и генотипов у больных с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой достоверных различий не выявлено (таблица № 24, 25).

Таблица 24 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по гендерному признаку среди пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Мальчики (n=24)	Девочки (n=30)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 3,577$; $p=0,168$; $df=2$
G/G	6 (25,0%)	15 (50,0%)	$\chi^2 = 3,506$, $p=0,062$, $df=1$
A/G	15 (62,5%)	13 (43,3%)	$\chi^2 = 1,962$, $p=0,162$, $df=1$
A/A	3 (12,5%)	2 (6,7%)	$\chi^2 = 0,540$, $p=0,463$, $df=1$
Аллели	n=39	n=43	
G	21 (53,8%)	28 (65,1%)	$\chi^2 = 1,080$, $p=0,299$, $df=1$
A	18 (46,2%)	15 (34,9%)	

Таблица 25 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по гендерному признаку среди пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Мальчики (n=37)	Девочки (n=21)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G/G-A/G-A/A} = 0,803$; p=0,670; df=2
G/G	13 (35,2%)	5 (23,8%)	$\chi^2 = 0,803$, p=0,371, df=1
A/G	18 (48,6%)	12 (57,1%)	$\chi^2 = 0,387$, p=0,534, df=1
A/A	6 (16,2%)	4 (19,1%)	$\chi^2 = 0,075$, p=0,784, df=1
Аллели	n=55	n=33	
G	31 (56,4%)	17 (51,5%%)	$\chi^2 = 0,196$, p=0,659, df=1
A	24 (43,6%)	16 (48,5%%)	

Статистический анализ показал, что генотип GG является предрасполагающим для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков. А именно: $\chi^2 = 8,229$, p=0,005, df=1; OR = 4,200 (ДИ 1,539 – 11,463) (таблица № 26). В то же время отмечено статистически значимое преобладание генотипа AG в группе с рецидивирующим бронхитом среди девочек: $\chi^2 = 4,675$, p=0,031, df=1; OR = 3,400 (ДИ 1,086 – 10,640).

Таблица 26 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по гендерному признаку среди пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	Мальчики (n=30)	Девочки (n=42)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G/G-A/G-A/A} = 8,349$; p=0,016; df=2
G/G	21 (70%)	15 (35,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 6,914, p=0,009, df=1 OR = 4,200 (ДИ 1,539 – 11,463)
A/G	5 (16,7%)	17 (40,5%)	$\chi^2 = 3,621$, p=0,05, df=1 OR = 3,400 (ДИ 1,086 – 10,640)
A/A	4 (13,3%)	10 (23,8%)	$\chi^2 = 1,226$, p=0,269, df=1
Аллели	n=35	n=59	
G	26 (74,3%)	32 (54,2%)	$\chi^2 = 3,737$, p=0,054, df=1
A	9 (25,7%)	27 (45,8%)	

В ходе нашего исследования было отмечено, что ранний дебют синдрома бронхиальной обструкции, а именно до 3-летнего возраста, был прогностически

неблагоприятным критерием для пациентов с рецидивирующим бронхитом. Учитывая уже доказанное влияние полиморфизма A38G гена CC16 на течение бронхиальной астмы и ЛОР-патологии, мы проанализировали изменения генотипов в зависимости от старта заболевания как в общем у всех пациентов, так и в каждой нозологической группе.

Достоверных различий среди всех обследуемых пациентов не было найдено (таблица 27).

Таблица 27 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от возраста дебюта БОС среди всех обследуемых пациентов

Генотипы	Дебют СБО до 3 лет (n=109)	Дебют СБО старше 3 лет (n=75)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 1,705$; p=0,417; df=2
G/G	45 (41,3%)	30 (40,0%)	$\chi^2 = 0,030$, p=0,862, df=1
A/G	44 (40,4%)	36 (48,0%)	$\chi^2 = 1,053$, p=0,305, df=1
A/A	20 (18,3%)	9 (12,0%)	$\chi^2 = 1,349$, p=0,246, df=1
Аллели	n=153	n=111	
G	89 (58,2%)	66 (59,5%)	$\chi^2 = 0,044$, p=0,834, df=1
A	64 (41,8%)	45 (40,5%)	

Согласно данным, представленным в таблице 28, генотип AA полиморфизма A38G гена CC16 является предрасполагающим генотипом к раннему развитию синдрома бронхиальной обструкции у детей с острым обструктивным бронхитом (p=0,019, df=1, критерий Фишера 0,02553), в то время как генотип AG является протективным по данному признаку (df=1, с поправкой Йейтса = 3,635, p=0,057; OR = 0,294 (ДИ 0,096 – 0,900)).

Таблица 28 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от возраста дебюта БОС у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Дебют СБО до 3 лет (n=27)	Дебют СБО старше 3 лет (n=27)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 7,714$; p=0,022; df=2
----------	------------------------------	----------------------------------	---

G\G	12 (44,4%)	9 (33,3%)	$\chi^2 = 0,701, p=0,403, df=1$
A\G	10 (37,0%)	18 (66,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 3,635, $p=0,057, df=1$ OR = 0,294 (ДИ 0,096 – 0,900)
A\A	5 (18,6%)	0	F=0,02553, $p=0,019, df=1$
Аллели	n=37	n=45	
G	22 (59,5%)	27 (60,0%)	$\chi^2 = 0,002, p=0,961, df=1$
A	15 (40,5%)	18 (40,0%)	

Достоверных различий по распределению генотипа в зависимости от старта развития обструктивного синдрома у больных с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой не выявлено. Данные представлены в таблицах 29 и 30.

Таблица 29 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от возраста дебюта БОС у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	Дебют СБО до 3 лет (n=57)	Дебют СБО старше 3 лет (n=15)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G\backslash G-A\backslash G-A\backslash A} = 2,895; p=0,236; df=2$
G\G	26 (45,6%)	10 (66,7%)	$\chi^2 = 2,105, p=0,147, df=1$
A\G	20 (35,1%)	2 (13,3%)	$\chi^2 = 2,648, p=0,104, df=1$
A\A	11 (19,3%)	3 (20,0%)	$\chi^2 = 0,004, p=0,952, df=1$
Аллели	n=77	n=17	
G	46 (59,7%)	12 (70,6%)	$\chi^2 = 0,69, p=0,405, df=1$
A	31 (40,3%)	5 (29,4%)	

Таблица 30 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от возраста дебюта БОС у пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Дебют СБО до 3 лет (n=25)	Дебют СБО старше 3 лет (n=33)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G\backslash G-A\backslash G-A\backslash A} = 0,325; p=0,851; df=2$
G\G	7 (28,0%)	11 (33,3%)	$\chi^2 = 0,189, p=0,664, df=1$
A\G	14 (56,0%)	16 (48,5%)	$\chi^2 = 0,322, p=0,571, df=1$
A\A	4 (16,0%)	6 (18,2%)	$\chi^2 = 0,047, p=0,828, df=1$
Аллели	n=39	n=49	

G	21 (53,8%)	27 (55,1%)	$\chi^2 = 0,014, p=0,907, df=1$
A	18 (46,2%)	22 (44,9%)	

Ранее было установлено, что наличие частых ОРВИ, а также перенесенные в раннем возрасте (до 1 года) острые респираторные заболевания, являются прогностически неблагоприятным признаком для формирования рецидивирующего течения СБО. Нами проведен поиск ассоциации полиморфизма A38G гена CC16 с вероятностью возникновения респираторных вирусных инфекций на первом году жизни, а также с их частотой.

При сравнении частот генотипов и аллелей данного гена в общей группе пациентов выявлена ассоциация генотипа AA с ранним стартом респираторных вирусных инфекций, а именно на первом году жизни (χ^2 с поправкой Йейтса = 6,523, $p=0,011$, $df=1$; OR=3,594 (ДИ 1,387 – 9,312)). Данные представлены в таблице № 31. В то время как у носителей генотипа AG впервые эпизоды ОРВИ возникали в более старшем возрасте. Таким образом, данный генотип является протективным в плане старта респираторных инфекций у детей ($\chi^2 = 5,436$, $p=0,020$, $df=1$, OR=0,495 (ДИ 0,274 – 0,897)).

Таблица 31 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ у обследуемых пациентов

Генотипы	ОРВИ до года		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 9,535; p=0,009; df=2$
	отмечены (n=103)	не отмечены (n=81)	
G/G	43 (41,7%)	32 (39,5%)	$\chi^2 = 0,094, p=0,759, df=1$
A/G	37 (35,9%)	43 (53,0%)	$\chi^2 = 5,436, p=0,020, df=1$ OR=0,495 (ДИ 0,274 – 0,897)
A/A	23 (22,4%)	6 (7,5%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 6,523 $p=0,011, df=1$ OR=3,594 (ДИ 1,387 – 9,312)
Аллели	n=140	n=124	
G	80 (57,1%)	75 (60,5%)	$\chi^2 = 0,303, p=0,583, df=1$
A	60 (42,9%)	49 (39,5%)	

В группах пациентов с обструктивным бронхитом как острого, так и рецидивирующего течения, также выявлена ассоциация генотипа АА с наличием эпизодов респираторной вирусной инфекции у детей в грудном возрасте (критерий Фишера 0,01344, $p < 0,05$ и критерий Фишера 0,01204, $p < 0,05$ $df=1$, OR=10,563 (ДИ 1,295 – 86,151) соответственно). Данные приведены в таблицах 32–33. Таким образом, согласно нашим исследованиям, данный генотип является предрасполагающим к возможности более раннего инфицирования различными вирусами у детей младшего возраста.

Таблица 32 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма А38G гена СС16 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	ОРВИ до года:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 7,136$; $p=0,029$; $df=2$
	отмечены (n=24)	Не отмечены (n=30)	
G/G	9 (37,5%)	12 (40,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,009, $p=0,926$, $df=1$
A/G	10 (41,7%)	18 (60,0%)	$\chi^2 = 1,795$, $p=0,181$, $df=1$
A/A	5 (20,8%)	0 (%)	$F=0,01344$, $p < 0,05$
Аллели	n=34	n=48	
G	19 (38,8%)	30 (61,2%)	$\chi^2 = 0,362$, $p=0,548$, $df=1$
A	15 (45,5%)	18 (54,%)	

Таблица 33 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма А38G гена СС16 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	ОРВИ до года		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 7,238$; $p=0,027$; $df=2$
	отмечены (n=45)	Не отмечены (n=27)	
G/G	21 (46,7%)	15 (55,5%)	$\chi^2 = 0,533$, $p=0,466$, $df=1$
A/G	11 (24,4%)	11 (40,7%)	$\chi^2 = 2,112$, $p=0,147$, $df=1$
A/A	13 (28,9%)	1 (3,8%)	$F=0,01204$, $p < 0,05$ $df=1$ OR=10,563 (ДИ 1,295 – 86,151)

Аллели	n=56	n=38	
G	32 (57,1%)	26 (68,4%)	$\chi^2 = 1,219, p=0,270, df=1$
A	24 (42,9%)	12 (31,6%)	

При распределении по нозологиям у детей, страдающих бронхиальной астмой, генотип AA не оказывает достоверного влияния на формирование эпизодов ОРВИ на первом году жизни (таблица 34).

Таблица 34 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ у пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	ОРВИ до года:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 2,025; p=0,364; df=2$
	отмечены (n=34)	Не отмечены (n=24)	
G/G	13 (38,2%)	5 (20,8%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,261, p=0,262, df=1
A/G	16 (47,1%)	14 (58,4%)	$\chi^2 = 0,716, p=0,398, df=1$
A/A	5 (14,7%)	5 (20,8%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,065, p=0,799, df=1
Аллели	n=50	n=38	
G	29 (58%)	19 (50%)	$\chi^2 = 0,557, p=0,456, df=1$
A	21 (42%)	19 (50%)	

В дальнейшем исследовалась вероятность ассоциации полиморфизма A38G гена CC16 с частотой респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей у детей как в общей группе, так и по нозологическим формам. По распределению генотипов AA, AG и GG, а также аллелей A и G в группах пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой достоверных различий не выявлено. Результаты отражены в таблице 35.

Таблица 35 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ у обследуемых пациентов

Острый обструктивный бронхит (n=54)			
Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=35)	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=19)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 2,748$; p=0,254; df=2
G/G	16 (45,7%)	5 (26,3%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,219 p=0,270, df=1
A/G	17 (48,6%)	11 (57,9%)	
A/A	2 (5,7%)	3 (15,8%)	
Аллели	(n=52)	(n=30)	
G	33 (63,5%)	16 (53,3%)	$\chi^2 = 0,812$, p=0,368, df=1
A	19 (36,5%)	14 (46,7%)	
Рецидивирующий бронхит (n=72)			
Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=58)	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=14)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 0,686$; p=0,710; df=2
G/G	28 (48,3%)	8 (57,2%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,089, p=0,766, df=1
A/G	19 (32,8%)	3 (21,4%)	
A/A	11 (18,9%)	3 (21,4%)	F=1,00000, p>0,05, df=1
Аллели	(n=77)	(n=17)	
G	47 (61,0%)	11 (64,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,000, p=0,996, df=1
A	30 (39,0%)	6 (35,3%)	
Бронхиальная астма (n=58)			
Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=44)	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=14)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 3,511$; p=0,173; df=2
G/G	11 (25,0%)	7 (50,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 2,043, p=0,153, df=1
A/G	24 (54,5%)	6 (42,8%)	
A/A	9 (20,5%)	1 (7,2%)	F=0,42359, p>0,05, df=1

Аллели	(n=68)	(n=20)	
G	35 (51,5%)	13 (65,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,661, p=0,417, df=1
A	33 (48,5%)	7 (35,0%)	

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является белок – секретоглобин, синтезирующийся в значительном количестве клетками Клара, располагающимися в слизистой дыхательных путей. Согласно исследованиям Тихомировой (2009 г), доказано влияние гена CC16 на течение хронической ЛОР-патологии. Нами проанализировано влияние данного гена на частоту встречаемости ЛОР-патологии у обследованных больных.

При анализе распределения генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в общей группе пациентов, установлено, что у носителей генотипа GG патология ЛОР-органов встречалась достоверно чаще (таблица 36). Следовательно, генотип GG можно рассматривать в качестве предрасполагающего к формированию ЛОР-патологии у детей с хроническим аллергическим и рецидивирующим инфекционным воспалением.

Таблица 36 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия ЛОР-патологии у обследуемых пациентов

Генотипы	Патология ЛОР-органов:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 5,553$; p=0,063; df=2
	имеется (n=95)	не имеется (n=89)	
G/G	46 (48,4%)	29 (32,6%)	$\chi^2 = 4,773$, p=0,029, df=1 OR=1,942 (ДИ 1,067 – 3,534)
A/G	38 (40%)	42 (47,2%)	$\chi^2 = 0,967$, p=0,326, df=1
A/A	11 (11,6%)	18 (20,2%)	$\chi^2 = 2,587$, p=0,108, df=1
Аллели	n=133	n=131	
G	84 (63,2%)	71 (54,2%)	$\chi^2 = 2,185$, p=0,140, df=1
A	49 (36,8%)	60 (45,8%)	

Согласно статистическим данным, у пациентов носителей генотипа GG

достоверно чаще диагностировалась сопутствующая патология ЛОР-органов, нежели с генотипом AA и AG (χ^2 с поправкой Йейтса = 8,424, $p=0,004$, $df=1$, $OR=6,667$ (ДИ 1,972 – 22,534)). При анализе выявлено, что аллель G является предрасполагающей аллелью в развитии сопутствующей ЛОР-патологии у детей с острым обструктивным бронхитом ($\chi^2 = 3,864$, $p=0,050$, $df=1$, $OR=2,560$ (ДИ 0,991 – 6,613)) – таблица 37.

Таблица 37 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия ЛОР-патологии у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Патология ЛОР-органов:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 11,909$; $p=0,003$; $df=2$
	имеется (n=24)	не имеется (n=30)	
G/G	15 (62,5%)	6 (20,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 8,424 $p=0,004$, $df=1$ $OR=6,667$ (ДИ 1,972 – 22,534)
A/G	9 (37,5%)	19 (63,3%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 2,604, $p=0,107$, $df=1$
A/A	0 (0%)	5 (16,7%)	$F= 0,05850$, $p>0,05$, $df=1$
Аллели	n=33	n=49	
G	24 (72,7%)	25 (51,0%)	$\chi^2 = 3,864$, $p=0,050$, $df=1$ $OR=2,560$ (ДИ 0,991 – 6,613)
A	9 (27,3%)	24 (49,0%)	

В группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой ассоциации полиморфизма A38G гена CC16 с ЛОР-патологией не найдено (таблицы 38, 39).

Таблица 38 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависим

Генотипы	Патология ЛОР-органов:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 2,239$; $p=0,327$; $df=2$
	имеется (n=48)	не имеется (n=24)	
G/G	25 (52,1%)	11 (45,8%)	$\chi^2 = 0,250$, $p=0,618$, $df=1$
A/G	16 (33,3%)	6 (25%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,205,

			p=0,652, df=1
A/A	7 (14,6%)	7 (29,2%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,341, p=0,247, df=1
Аллели	n=64	n=30	
G	41 (64,0%)	17 (56,7%)	$\chi^2 = 0,473$, p=0,492, df=1
A	23 (36%)	13 (43,3%)	

Таблица 39 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия ЛОР-патологии у пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Патология ЛОР-органов:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 0,471$; p=0,791; df=2
	имеется (n=23)	не имеется (n=35)	
G/G	6 (26%)	12 (34,3%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,137, p=0,712, df=1
A/G	13 (56,6%)	17 (48,6%)	$\chi^2 = 0,351$, p=0,554, df=1
A/A	4 (17,4%)	6 (17,1%)	F=1,0000, p>0,05, df=1
Аллели	n=36	n=52	
G	19 (52,8%)	29 (55,8%)	$\chi^2 = 0,077$, p=0,782, df=1
A	17 (47,2%)	23 (44,2%)	

Как показали наши исследования, наличие сопутствующих аллергических заболеваний является прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции, а именно рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы. Следующим этапом был проведен поиск предрасполагающего генотипа полиморфизма A38G гена CC16 к развитию аллергопатологии. Была выявлена ассоциация генотипа GG с наличием отягощенного личного аллергоанамнеза у обследуемых нами пациентов с рецидивирующим характером СБО, а именно из 2 и 3 групп. Однако достоверность по данному генотипу определена лишь в группе детей с рецидивирующим бронхитом ($\chi^2 = 4,677$, p=0,031, df=1, OR=2,906 (ДИ 1,091 – 7,741)). Данные представлены в таблицах 40, 41.

Таблица 40 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия аллергопатологии у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	Аллергоанамнез:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 4,858; p=0,089; df=2$
	отягощен (n=43)	не отягощен (n=29)	
G/G	26 (60,5%)	10 (34,5%)	$\chi^2 = 4,677, p=0,031, df=1$ OR=2,906 (ДИ 1,091 – 7,741)
A/G	11 (25,6%)	11 (37,9%)	$\chi^2 = 1,245, p=0,265, df=1$
A/A	6 (13,9%)	8 (27,6%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,277, p=0,259, df=1
Аллели	n=54	n=40	
G	37 (63,8%)	21 (36,2%)	$\chi^2 = 2,495, p=0,115, df=1$
A	17 (47,2%)	19 (52,8%)	

Таблица 41 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия аллергопатологии у пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Аллергоанамнез:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 2,993; p=0,224; df=2$
	отягощен (n=49)	не отягощен (n=9)	
G/G	17 (34,7%)	1 (11,1%)	F=0,024893 p>0,05 df=1
A/G	23 (46,9%)	7 (77,8%)	F=0,14677, p>0,05, df=1
A/A	9 (18,4%)	1 (11,1%)	F=1,0000, p>0,05, df=1
Аллели	n=72	n=16	
G	40 (55,5%)	8 (50,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,016, p=0,900, df=1
A	32 (44,5%)	8 (50,0%)	

Среди пациентов из группы с острым обструктивным бронхитом ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по отношению к отягощенному личному аллергоанамнезу выявлено не было (таблица 42).

Таблица 42 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от наличия аллергопатологии у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Аллергоанамнез:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-AA} = 2,284; p=0,320; df=2$
	отягощен (n=22)	не отягощен (n=32)	
G/G	6 (27,2%)	15 (46,8%)	$\chi^2 = 2,108, p=0,147, df=1$
A/G	14 (63,7%)	14 (43,8%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,345, p=0,247, df=1
A/A	2 (9,1%)	3 (9,4%)	F=1,0000, p>0,05 df=1
Аллели	n=36	n=46	
G	20 (40,8%)	29 (59,2%)	$\chi^2 = 0,471, p=0,493, df=1$
A	16 (48,5%)	17 (51,5%)	

Исследование функции внешнего дыхания является одним из важнейших критериев диагностики заболеваний респираторного тракта при оценке их тяжести и степени эффективности терапии. Особенно это касается заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции.

Нами проведен поиск молекулярно-генетических предикторов, ассоциированных с выраженностью нарушения функциональных показателей у детей. Согласно проведенным исследованиям установлено, что у пациентов носителей генотипа AA достоверно чаще определялись значительные нарушения проходимости дыхательных путей. Таким образом, данный генотип является предрасполагающим к выраженному воспалению, реализующемуся посредством более тяжелого течения обструктивного синдрома, что нашло отражение в резких нарушениях ФВД. ($\chi^2 = 7.314, p=0,026, df=2$ OR=2,455 (ДИ 1,085 – 5,551)). Это наглядно видно в общей группе пациентов – таблица 43.

Таблица 43 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в связи с уровнем нарушения ФВД у обследуемых пациентов

Генотипы	Легкие нарушения (n=24)	Умеренные нарушения (n=80)	Выраженные нарушения (n=80)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 9,679$; p=0,047; df=4
G/G	6 (25,0%)	38 (47,5%)	31 (38,7%)	$\chi^2 = 4.108$, p=0,129, df=2
A/G	13 (54,2%)	36 (45,0%)	31 (38,7%)	$\chi^2 = 1,919$, p=0,384, df=2
A/A	5 (20,8%)	6 (7,5%)	18 (22,6%) OR=2,455 (ДИ 1,085 – 5,551)	$\chi^2 = 7.314$, p=0,026, df=2
Аллели	n=37	n=116	n=111	
G	19 (51,4%)	74 (63,8%)	62 (55,9%)	$\chi^2 = 2,436$, p=0,296, df=2
A	18 (48,6%)	42 (36,2%)	49 (44,1%)	

В группе пациентов с рецидивирующим бронхитом отмечено предрасполагающее действие генотипа AA (отношение шансов для формирования тяжелых нарушений ФВД = 5,132 (ДИ 1,423 – 18,506); $\chi^2 = 6,640$, p=0,037; df=2). Среди детей данной группы определен протективный генотип – A/G ($\chi^2 = 7,755$, p=0,021; df=2 OR=0,222 (ДИ 0,066 – 0,750)). Данные представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в связи с уровнем нарушения ФВД у пациентов с рецидивирующим бронхитом

Генотипы	Легкие нарушения (n=11)	Умеренные нарушения (n=32)	Выраженные нарушения (n=29)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 10,921$; p=0,028; df=4
G/G	5 (45,5%)	16 (50,0%)	15 (51,7%)	$\chi^2 = 0,125$, p=0,940, df=2
A/G	4 (36,3%)	14 (43,7%)	4 (13,8%) OR=0,222 (ДИ 0,066 – 0,750)	$\chi^2 = 7,755$, p=0,021; df=2
A/A	2 (18,2%)	2 (6,3%)	10 (34,5%) OR=5,132 (ДИ 1,423 – 18,506)	$\chi^2 = 6,640$; p=0,037; df=2
Аллели	n=13	n=34	n=39	
G	7 (53,8%)	18 (52,9%)	25 (64,1%)	$\chi^2 = 1,046$, p=0,593, df=2
A	6 (46,2%)	16 (47,1%)	14 (35,9%)	

В группах пациентов с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой прослеживается схожая тенденция распределения генотипов, однако достоверных различий не найдено (таблицы 45, 46).

Таблица 45 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в связи с уровнем нарушения ФВД у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Легкие нарушения (n=11)	Умеренные нарушения (n=23)	Выраженные нарушения (n=20)	Статистическая достоверность:
G/G	0 (0%)	14 (60,9%)	7 (35,0%)	-
A/G	3 (27,3%)	0 (0%)	2 (10,0%)	-
A/A	8 (72,7%)	9 (39,1%)	11 (55,0%)	$\chi^2 = 3,490$, $p=0,175$, $df=2$
Аллели	n=14	n=23	n=22	
G	3 (21,4%)	14 (60,9%)	9 (40,9%)	$\chi^2 = 5,634$, $p=0,060$, $df=2$
A	11 (78,6%)	9 (39,1%)	13 (59,1%)	

Таблица 46 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в связи с уровнем нарушения ФВД у пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Легкие нарушения (n=2)	Умеренные нарушения (n=25)	Выраженные нарушения (n=31)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 0,728$; $p=0,948$; $df=4$
G/G	1 (50,0%)	8 (32,0%)	9 (29,0%)	$\chi^2 = 0,405$, $p=0,817$, $df=2$
A/G	1 (50,0%)	13 (52,0%)	16 (51,6%)	$\chi^2 = 0,003$, $p=0,999$, $df=2$
A/A	0 (0%)	4 (16,0%)	6 (19,4%)	$\chi^2 = 0,541$, $p=0,764$, $df=2$
Аллели	n=0	n=38	n=47	
G	2 (100%)	21 (55,3%)	25 (53,2%)	$\chi^2 = 1,700$, $p=0,428$, $df=2$
A	0 (0%)	17 (44,7%)	22 (46,8%)	

Учитывая противовоспалительное действие секретоглобина, синтезирующегося клетками Клара, возможно косвенное влияние полиморфизма A38G гена CC16 на уровень ИЛ-8. Зная, что секретоглобин обладает

противовоспалительным действием, а ИЛ-8 – это основной интерлейкин бактериального воспаления, таким образом, мы говорим о непрямом действии, а опосредованном влиянии снижения данного белка на активизацию воспалительного процесса, что приводит к повышению ИЛ-8. В связи с выдвинутой гипотезой проведен сравнительный анализ. Однако данный генетический поиск должных результатов не принес (таблица 47).

Таблица 47 – Ассоциация полиморфизма A38G гена CC16 с уровнем ИЛ-8 в сыворотке крови

Генотипы Заболевания	G/G	A/G	A/A	Критерий Краскела – Уоллиса
Острый обструктивный бронхит	65.70 $\pm$ 24.93	77.2 $\pm$ 20.99	27.44 $\pm$ 10.79	$h_{\text{эмп.}} = 0.45956$ $p = 0.79471$
Рецидивирующий бронхит	79.78 $\pm$ 18.98	80.23 $\pm$ 20.74	104.10 $\pm$ 42.24	$h_{\text{эмп.}} = 0.73458$ $p = 0.69261$
Бронхиальная астма	52.62 $\pm$ 23.26	29.09 $\pm$ 10.86	19.81 $\pm$ 4.37	$h_{\text{эмп.}} = 0.5147$ $p = 0.7731$

Таким образом, статистический анализ данных показал, что различные генотипы полиморфизма A38G гена CC16 могут иметь как протективное, так и предрасполагающее значение на клиническую картину бронхообструктивного синдрома у детей в исследуемых группах. А именно, генотип AA является предрасполагающим как к более раннему старту бронхиальной обструкции (у детей с острым обструктивным бронхитом), так и к началу острых респираторных вирусных инфекций уже на первом году жизни (как и в общей группе пациентов, так и в группах с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом). По всей видимости, данный генотип обуславливает более высокий уровень воспалительного процесса как при инфекционной, так и при аллергической патологии, что определяет высокую частоту выраженных нарушений бронхиальной проводимости согласно показателям ФВД. Исходя из всего вышеизложенного, данный генотип является прогностически неблагоприятным в плане старта, течения и уровня воспаления у детей в обследованных группах.

В то же время у носителей генотипа A/G наблюдался более поздний старт респираторных инфекций и бронхообструктивного синдрома. Данный генотип является протективным в отношении степени нарушения функции внешнего дыхания, что подтверждено более легкими нарушениями при проведении функциональных проб.

Согласно статистическим данным, при генотипе G/G увеличивается частота развития сопутствующей ЛОР-патологии у детей с острым обструктивным бронхитом, а также данный генотип является предрасполагающим в плане формирования отягощенного личного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом.

В ходе исследования отмечено, что генотип G/G является предрасполагающим для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков. В то время как генотип A/G достоверно чаще отмечен в группе пациентов с рецидивирующим бронхитом среди девочек.

Таким образом, можно сделать вывод, что генотип A/A ассоциирован со сниженным синтезом белка специальными секреторными клетками бронхов (Клара клетками), вследствие чего снижается противовоспалительная активность на уровне бронхиол и способствует более легкому инфицированию с дальнейшим развитием более выраженного воспалительного ответа. В то же время генотип A/G, по всей вероятности, ассоциирован с высоким уровнем синтеза данного белка, в результате чего у представителей данного генотипа наблюдалось более позднее начало СБО, с редкими рецидивами и легким течением воспалительного процесса.

5.3 Роль полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 на течение и исход бронхообструктивного синдрома у детей

По данным обзора литературы, генетические предикторы бронхообструкции, гиперреактивности, атопии или бронхиальной астмы в целом еще в полной мере не изучены. Большой интерес представляет исследование полиморфизма C-

590Т гена ИЛ-4 при различных бронхообструктивных заболеваниях как у детей, так и у взрослых, а именно доказано влияние данного полиморфизма на течение бронхиальной астмы. Это связано с тем, что он регулирует продукцию В-клетками иммуноглобулина Е, и помимо всего, влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов 2 типа.

При анализе распределения аллелей по полиморфизму С-590Т гена ИЛ-4 среди условно здоровых детей отмечалось преобладание аллеля С, а также ассоциированных с ним генотипов, а именно генотипов, С/С и С/Т (36,2% и 53,9% соответственно). Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди–Вайнберга. Подобное распределение генотипов было отмечено и в исследуемых группах. А именно, у детей как с острым обструктивным бронхитом, так и с рецидивирующим бронхитом наблюдалось преобладание генотипов С/С и С/Т над Т/Т (таблица 48). Достоверных различий между группой контроля и пациентов из 1 и 2 групп не найдено ($p>0,05$).

Таблица 48 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в группах условно здоровых детей и пациентов с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом

Генотипы	1. Контрольная группа: Условно здоровые (n=91)	2. Острый обструктивный бронхит (n=54)	3. Рецидивирующий бронхит (n=72)
Т/Т	9 (9,9%)	5 (9,3%)	4 (5,5%)
С/Т	49 (53,9%)	27 (50%)	39 (54,2%)
С/С	33 (36,2%)	22 (40,7%)	29 (40,3%)
χ^2 ; p		$\frac{1-2}{\chi^2 = 0,289; p=0,866; df=2}$	$\frac{1-3}{\chi^2 = 1,118; p=0,572; df=2}$
Аллели	n=140	n=81	n=111
Т	58 (41,4%)	32 (39,5%)	43 (38,7%)
С	82 (58,6%)	49 (60,5%)	68 (61,3%)
χ^2 ; p		$\chi^2 = 0,079 p=0,780, df=1$	$\chi^2 = 0,186, p=0,667, df=1$

Согласно данным статистического анализа, доказана ассоциация генотипа Т/Т с развитием бронхиальной астмы у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, $p=0,035$, $df=1$, $OR=2,899$ (ДИ 1,162 – 7,231)). Данные представлены в таблице 49. Таким образом, данный полиморфизм является предрасполагающим к развитию заболевания. Полученные результаты совпадают с некоторыми данными литературы.

Таблица 49 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в группах условно здоровых детей и пациентов с бронхиальной астмой

Генотипы	Контрольная группа: Условно здоровые (n=91)	Бронхиальная астма (n=58)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 7,113$; $p=0,029$; $df=2$
Т/Т	9 (9,9%)	14 (24,2%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, $p=0,035$, $df=1$; $OR=2,899$ (ДИ 1,162 – 7,231)
С/Т	49 (53,9%)	22 (37,9%)	$\chi^2 = 3,597$, $p=0,558$, $df=1$
С/С	33 (36,2%)	22 (37,9%)	$\chi^2 = 0,042$, $p=0,838$, $df=1$
Аллели	n=140	n=80	
Т	58 (41,4%)	36 (45,0%)	$\chi^2 = 0,265$, $p=0,607$, $df=1$
С	82 (58,6%)	44 (55,0%)	

5.4 Анализ ассоциации генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с клинико-anamнестическими особенностями у детей при различных клинических вариантах бронхообструктивных заболеваний

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 по гендерному признаку при анализе в общей группе выявил значимое преобладание генотипа С/С среди девочек (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,965, $p=0,015$, $df=1$), подобная тенденция была подтверждена у детей с острым обструктивным бронхитом (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,685, $p=0,018$, $df=1$). У детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой статистические данные недостоверные. Данные отражены в таблицах 50–52.

Таблица 50 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 по гендерному признаку среди всех обследуемых пациентов

Генотипы	Мальчики (n=91)	Девочки (n=93)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 6,161$; $p=0,046$; $df=2$
T/T	14 (15,4%)	9 (9,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,898, $p=0,344$, $df=1$
C/T	49 (53,8%)	39 (41,9%)	$\chi^2 = 2,615$, $p=0,106$, $df=1$
C/C	28 (30,8%)	45 (48,4%)	$\chi^2 = 5,965$, $p=0,015$, $df=1$
Аллели	(n=140)	(n=132)	
T	63 (45,0%)	48 (36,4%)	$\chi^2 = 2,098$, $p=0,148$, $df=1$
C	77 (55,0%)	84 (63,6%)	

Таблица 51 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 по гендерному признаку среди пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Мальчики (n=24)	Девочки (n=30)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 8,112$; $p=0,018$; $df=2$
T/T	4 (16,7%)	1 (3,3%)	$\chi^2 = 2,821$, $p=0,094$, $df=1$ F=0,15930
C/T	15 (62,5%)	12 (40,0%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 1,875, $p=0,101$, $df=1$
C/C	5 (20,8%)	17 (56,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 5,685, $p=0,018$, $df=1$ OR=4,969 (ДИ 1,465 – 16,857)
Аллели	n=39	n=42	
T	19 (48,7%)	13 (31,0%)	$\chi^2 = 2,671$, $p=0,103$, $df=1$
C	20 (51,3%)	29 (69,0%)	

Таблица 52 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 по гендерному признаку среди пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	мальчики (n=30)	девочки (n=42)	мальчики (n=37)	девочки (n=21)
T/T	1 (3,3%)	3 (7,1%)	9 (24,3%)	5 (23,8%)
C/T	18 (60,0%)	21 (50,0%)	16 (43,2%)	6 (28,6%)

C/C	11 (36.7%)	18 (42.9%)	12 (32,5%)	10 (47,6%)
χ^2 ; p	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0.947$; p=0,016; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,576$; p=0,455; df=2	
Аллели	n=48	n=63	n=53	n=27
T	19 (39.6%)	24 (38.1%)	25 (47,2%)	11 (40,7%)
C	29 (60.4%)	39 (61.9%)	28 (52,8%)	16 (59,3%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,025$, p=0,874, df=1		$\chi^2 = 0,299$, p=0,585, df=1	

При статистической обработке данных у детей с различными генотипами достоверных ассоциаций с ранним дебютом синдрома бронхиальной обструкции как в общей группе пациентов, так и по нозологическим формам выявлено не было. Данные представлены в таблицах № 53–54.

Таблица 53 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от возраста дебюта БОС среди всех обследуемых пациентов

Генотипы	Дебют СБО до 3 лет (n=109)	Дебют СБО старше 3 лет (n=75)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0,715$; p=0,700; df=2
T/T	13 (11,9%)	10 (13,3%)	$\chi^2 = 0,080$, p=0,777, df=1
C/T	50 (45,9%)	38 (50,7%)	$\chi^2 = 0,409$, p=0,523, df=1
C/C	46 (42,2%)	27 (36,0%)	$\chi^2 = 0,714$, p=0,399, df=1
Аллели	n=159	n=113	
T	63 (39,6%)	48 (42,5%)	$\chi^2 = 0,233$, p=0,637, df=1
C	96 (60,4%)	65 (57,5%)	

Таблица 54 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от возраста дебюта БОС среди пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Острый обструктивный бронхит (n=54):		Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	дебют СБО до 3 лет (n=27)	дебют СБО старше 3 лет (n=27)	дебют СБО до 3 лет (n=57)	дебют СБО старше 3 лет (n=15)	дебют СБО до 3 лет (n=25)	дебют СБО старше 3 лет (n=33)

T/T	4 (14,9%)	1 (3,7%)	4 (7,0%)	0 (0%)	5 (20,0%)	9 (27,3%)
C/T	12 (44,4%)	15 (55,5%)	30 (52,6%)	9 (60,0%)	8 (32,0%)	14 (42,4%)
C/C	11 (40,7%)	11 (40,7%)	23 (40,4%)	6 (20,0%)	12 (48,0%)	10 (30,3%)
χ^2 ; p	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 2,113$; p=0,022; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,172$; p=0,557; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,894$; p=0,388; df=2	
Аллели	n=39	n=42	n=87	n=24	n=33	n=47
T	16 (41,0%)	16 (38,1%)	34 (39,1%)	9 (37,5%)	13 (39,4%)	23 (48,9%)
C	23 (59,0%)	26 (61,9%)	53 (60,9%)	15 (62,5%)	20 (60,6%)	24 (51,1%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,073$, p=0,788, df=1		$\chi^2 = 0,693$, p=0,405, df=1		$\chi^2 = 0,713$, p=0,399, df=1	

Данные проведенного исследования также свидетельствуют и об отсутствии ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с ранним началом острых респираторных вирусных инфекций, а именно на первом году жизни (таблицы 55–56).

Таблица 55 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ у обследуемых пациентов

Генотипы	ОРВИ до года		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 0,442$; p=0,802; df=2
	отмечены (n=103)	не отмечены (n=81)	
T/T	14 (13,6%)	9 (11,1%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,079, p=0,779, df=1
C/T	50 (48,5%)	38 (46,9%)	
C/C	39 (37,9%)	34 (42,0%)	
Аллели	n=153	n=119	
T	64 (41,8%)	47 (39,5%)	$\chi^2 = 0,151$, p=0,689, df=1
C	89 (58,2%)	72 (60,5%)	

Таблица 56 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия ранних эпизодов ОРВИ среди пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Острый обструктивный бронхит (n=54):		Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	отмечены (n=24)	не отмечены (n=30)	отмечены (n=45)	не отмечены (n=27)	отмечены (n=34)	не отмечены (n=24)
T/T	2 (8,3%)	15 (50,0%)	3 (6,7%)	1 (3,7%)	9 (26,5%)	5 (20,8%)
C/T	12 (50,0%)	12 (40,0%)	24 (53,3%)	15 (55,6%)	14 (41,2%)	8 (33,3%)
C/C	10 (41,7%)	3 (10,0%)	18 (40,0%)	11 (40,7%)	11 (32,3%)	11 (45,8%)
χ^2 ; p	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0,049$; p=0,976; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0,284$; p=0,868; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,087$; p=0,581; df=2	
Аллели	n=39	n=45	n=69	n=42	n=48	n=32
T	16 (41,0%)	18 (40,0%)	27 (39,1%)	16 (38,1%)	23 (47,9%)	13 (40,6%)
C	23 (59,0%)	27 (60,0%)	42 (60,9%)	26 (61,9%)	25 (52,1%)	19 (59,4%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,010$, p=0,920, df=1		$\chi^2 = 0,012$, p=0,914, df=1		$\chi^2 = 0,412$, p=0,521, df=1	

При анализе распределения дикого аллеля и мутантного, а также связанных с ними генотипов ассоциаций с частотой респираторных инфекций в группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой отмечено не было (таблица № 57).

Таблица 57 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=58)	редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=14)	частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=44)	редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=14)
T/T	4 (6,9%)	0 (0%)	10 (22,8%)	4 (28,6%)
C/T	28 (48,3%)	11 (78,6%)	17 (38,6%)	5 (35,7%)

C/C	26 (44,8%)	3 (21,4%)	17 (38,6%)	5 (35,7%)
χ^2 ; p	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 4,410$; p=0,111; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0,198$; p=0,906; df=2	
Аллели	(n=86)	(n=25)	(n=61)	(n=19)
T	32 (37,2%)	11 (44,0%)	27 (44,3%)	9 (47,4%)
C	54 (62,8%)	14 (56,0%)	34 (55,7%)	10 (52,6%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,376$, p=0, 540, df=1		χ^2 с поправкой Йейтса = 0,001, p=0,979, df=1	

Среди больных с острым обструктивным бронхитом выявлен предрасполагающий генотип к частым респираторным заболеваниям, а именно, анализ статистических данных показал, что данным генотипом является генотип C/C (критерий Фишера 0,04304, p<0,05, df=1, OR=3,971 (ДИ 1,096 – 14,379)), напротив, гетерозиготный генотип C/T в данной группе пациентов оказывал протективное действие (таблица № 58).

Таблица 58 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=35)	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей (n=19)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 6,583$; p=0,038; df=2
T/T	4 (11,4%)	1 (5,3%)	F=0,64611 p>0,05, df=1
C/T	13 (37,2%)	14 (73,7%)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,197 p=0,023, df=1 OR=0,211 (ДИ 0,062 – 0,722)
C/C	18 (51,4%)	4 (21,0%)	F=0,04304 p<0,05, df=1 OR=3,971 (ДИ 1,096 – 14,379)
Аллели	(n=48)	(n=33)	
T	17 (35,4%)	15 (45,5%)	$\chi^2 = 0,812$, p=0,368, df=1
C	31 (64,6%)	18 (54,5%)	

При сравнительном анализе молекулярно-генетических аспектов полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 с различными нозологическими формами

бронхолегочной патологии связи с сопутствующими заболеваниями ЛОР-органов выявлено не было. Данные представлены в таблицах 59, 60.

Таблица 59 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия ЛОР-патологии у обследуемых пациентов

Генотипы	Патология ЛОР-органов:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 1,004; p=0,606; df=2$
	имеется (n=95)	не имеется (n=89)	
Т/Т	11 (11,6%)	12 (13,4%)	$\chi^2 = 0,152, p=0,697, df=1$
С/Т	43 (45,3%)	45 (50,6%)	$\chi^2 = 0,517, p=0,473, df=1$
С/С	41 (43,1%)	32 (36,0%)	$\chi^2 = 0,996, p=0,319, df=1$
Аллели	n=138	n=134	
G	54 (39,1%)	57 (42,5%)	$\chi^2 = 0,327, p=0,568, df=1$
A	84 (60,9%)	77 (57,5%)	

Таблица 60 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия ЛОР-патологии у пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Острый обструктивный бронхит (n=54):		Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	имеется (n=24)	не имеется (n=30)	имеется (n=48)	не имеется (n=24)	имеется (n=23)	не имеется (n=35)
Т/Т	3 (12,5%)	2 (6,7%)	4 (8,3%)	0 (0%)	4 (17,4%)	10 (28,6%)
С/Т	9 (37,5%)	18 (60,0%)	25 (52,1%)	14 (58,3%)	9 (39,1%)	13 (37,1%)
С/С	12 (50,0%)	10 (33,3%)	19 (39,6%)	10 (41,7%)	10 (43,5%)	12 (34,3%)
$\chi^2; p$	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 2,749; p=0,253; df=2$		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 2,133; p=0,345; df=2$		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,042; p=0,594; df=2$	
Аллели	n=33	n=48	n=73	n=38	n=32	n=48
T	12 (36,4%)	20 (41,7%)	29 (39,7%)	14 (36,8%)	13 (40,6%)	23 (47,9%)
C	21 (63,6%)	28 (58,3%)	44 (60,3%)	24 (63,2%)	19 (59,4%)	25 (52,1%)
$\chi^2; p$	$\chi^2 = 0,230, p=0,632, df=1$		$\chi^2 = 0,088, p=0,768, df=1$		$\chi^2 = 0,412, p=0,521, df=1$	

Опираясь на опыт имеющихся уже исследований по изучению

полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4, была проведена попытка обнаружить его взаимосвязь с наличием сопутствующей аллергопатологией у обследуемых детей. Согласно полученным данным по распределению частот генотипов данного гена, ассоциаций выявлено не было. По всей видимости, это связано с тем, что для реализации аллергических заболеваний требуется не один предрасполагающий ген, а комбинации нескольких. Данные по распределению генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от варианта личного аллергоанамнеза в исследуемых группах представлены в таблицах 61, 62.

Таблица 61 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от личного аллергоанамнеза у обследованных пациентов

Генотипы	Аллергоанамнез:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 7,701; p=0,022; df=2$
	отягощен (n=114)	не отягощен (n=70)	
T/T	20 (17,5%)	3 (4,3%)	F=Nan p>0,05, df=1
C/T	54 (47,4%)	34 (48,6%)	$\chi^2 = 0,025, p=0,874, df=1$
C/C	40 (35,1%)	33 (47,1%)	$\chi^2 = 2.633, p=0,105, df=1$
Аллели	n=168	n=104	
T	74 (44,0%)	37 (35,6%)	$\chi^2 = 1.908, p=0,168, df=1$
C	94 (56,0%)	67 (64,2%)	

Таблица 62 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия аллергопатологии у пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Острый обструктивный бронхит (n=54):		Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	отягощен (n=22)	не отягощен (n=32)	отягощен (n=43)	не отягощен (n=29)	отягощен (n=49)	не отягощен (n=9)
T/T	3 (13,6%)	2 (6,3%)	4 (9,3%)	0 (0%)	13 (26,6%)	1 (11,2%)
C/T	14 (63,7%)	13 (40,6%)	22 (51,2%)	17 (58,6%)	18 (36,7%)	4 (44,4%)
C/C	5 (22,7%)	17 (53,1%)	17 (39,%)	12 (41,4%)	18 (36,7%)	4 (44,4%)
$\chi^2; p$	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 5,530;$		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 2,890;$		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 0,987; p=0,611;$	

	p=0,063; df=2		p=0,236; df=2		df=2	
Аллели	n=36	n=45	n=65	n=46	n=67	n=13
T	17 (47,2%)	15 (33,3%)	26 (40,0%)	17 (37,0%)	31 (46,3%)	5 (38,5%)
C	19 (52,8%)	30 (66,7%)	39 (60,0%)	29 (63,0%)	36 (53,7%)	8 (61,5%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 1.614$, p=0,204, df=1		$\chi^2 = 0.105$, p=0,746, df=1		χ^2 с поправкой Йейтса = 0,045 p=0,832, df=1	

При поиске ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с наличием отягощенной семейной наследственности по бронхиальной астме в исследуемых группах достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было. Данные представлены в таблицах 63, 64.

Таблица 63 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по бронхиальной астме у обследованных пациентов

Генотипы	Наследственность по БА:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,809$; p=0,405 df=2
	отягощен (n=58)	не отягощен (n=126)	
T/T	10 (17,2%)	13 (10,3%)	$\chi^2 = 1,741$, p=0,188, df=1
C/T	27 (46,6%)	61 (48,4%)	$\chi^2 = 0,055$, p=0,815, df=1
C/C	21 (36,2%)	52 (41,3%)	$\chi^2 = 0,425$, p=0,515, df=1
Аллели	n=85	n=187	
T	37 (43,5%)	74 (39,6%)	$\chi^2 = 0,379$, p=0,539, df=1
C	48 (56,5%)	113 (60,4%)	

Таблица 64 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по бронхиальной астме у пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Острый обструктивный бронхит (n=54):		Рецидивирующий бронхит (n=72):		Бронхиальная астма (n=58):	
	отягощен (n=12)	не отягощен	отягощен (n=20)	не отягощен	отягощен (n=26)	не отягощен (n=32)

		(n=42)		(n=52)		
T/T	2 (16,7%)	3 (7,21%)	1 (5,0%)	3 (5,8%)	7 (26,9%)	7 (21,9%)
C/T	3 (25,0%)	24 (57,1%)	13 (65,0%)	26 (50,0%)	11 (42,3%)	11 (34,4%)
C/C	7 (58,3%)	15 (35,7%)	6 (30,0%)	23 (44,2%)	8 (30,8%)	14 (43,7%)
χ^2 ; p	$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 4,015$; p=0,135; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,342$; p=0,512; df=2		$\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 1,027$; p=0,599; df=2	
Аллели	n=15	n=66	n=33	n=78	n=37	n=43
T	5 (33,3%)	27 (40,9%)	14 (42,4%)	29 (37,2%)	18 (48,6%)	18 (41,9%)
C	10 (66,7%)	39 (59,1%)	19 (57,6%)	49 (62,8%)	19 (51,4%)	25 (58,1%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,294$, p=0,588, df=1		$\chi^2 = 0,269$, p=0,605, df=1		$\chi^2 = 0,370$, p=0,543, df=1	

Однако отмечена связь данного гена с отягощенной наследственностью по иным аллергическим заболеваниям в общей группе пациентов и среди детей с острым обструктивным бронхитом. Установлено, что у носителей генотипа C/C в семейном анамнезе различные аллергические заболевания встречались значительно чаще ($\chi^2 = 4,040$, p=0,045, df=1, OR=1,868 (ДИ 1,013 – 3,448) и критерий Фишера 0,01085, p<0,05, df=1, OR=5,833 (ДИ 1,524 – 22,330) соответственно). В то же время генотип C/T при данной патологии оказывал протективное действие. Данные представлены в таблицах 65, 66. В группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было (таблица 67).

Таблица 65 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по иным аллергическим заболеваниям у обследованных пациентов

Генотипы	Наследственность по иным аллергическим заболеваниям:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{T/T-C/T-C/C} = 7,745$; p=0,021; df=2
	отягощен (n=67)	не отягощен (n=117)	
T/T	11 (16,4%)	12 (10,3%)	$\chi^2 = 1,479$, p=0,224, df=1
C/T	23 (34,3%)	65 (55,6%) OR=0,418 (ДИ 0,224–0,779)	$\chi^2 = 7,693$, p=0,006, df=1

C/C	33 (49,3%) OR=1,868 (ДИ 1,013 – 3,448)	40 (34,2%)	$\chi^2 = 4.040, p=0,045, df=1$
Аллели	n=90	n=182	
T	34 (37,8%)	77 (42,3%)	$\chi^2 = 0,512, p=0,475, df=1$
C	56 (62,2%)	105 (57,7%)	

Таблица 66 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по иным аллергическим заболеваниям у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Наследственность по иным аллергическим заболеваниям:		Статистическая достоверность: $\chi^2_{G\backslash G-A\backslash G-A\backslash A} = 9,706; p=0,008; df=2$
	отягощен (n=14)	не отягощен (n=40)	
T/T	2 (14,3%)	3 (7,5%)	F=0,59543 p>0,05, df=1
C/T	2 (14,3%)	25 (62,5%) OR=0,100 (ДИ 0,020 – 0,509)	F=0,0411 p<0,05, df=1
C/C	10 (71,4%) OR=5,833 (ДИ 1,524 – 22,330)	12 (30,0%)	F=0,01085 p<0,05, df=1
Аллели	n=16	n=65	
T	4 (25,0%)	28 (43,1%)	F=0,25663 p>0,05, df=1
C	12 (75,0%)	37 (56,9%)	

Таблица 67 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по иным аллергическим заболеваниям у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой

Генотипы	Рецидивирующий бронхит (n=72):		бронхиальная астма (n=58):	
	отягощен (n=23)	не отягощен (n=49)	отягощен (n=30)	не отягощен (n=28)
T/T	1 (4,3)	3 (6,1%)	8 (26,7%)	6 (21,4%)
C/T	9 (39,1%)	30 (61,2%)	12 (40,0%)	10 (35,7%)
C/C	13 (56,5%)	16 (32,7%)	10 (33,3%)	12 (42,9%)
$\chi^2; p$	$\chi^2_{G\backslash G-A\backslash G-A\backslash A} = 3,713; p=0,157; df=2$		$\chi^2_{G\backslash G-A\backslash G-A\backslash A} = 0,581; p=0,748; df=2$	

Аллели	n=32	n=79	n=42	n=38
T	10 (31,3%)	33 (41,8%)	20 (47,6%)	16 (41,1%)
C	22 (68,7%)	46 (58,2%)	22 (52,4%)	22 (57,9%)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 1,063$, p=0,303, df=1		$\chi^2 = 0,245$, p=0,621, df=1	

Показатели нарушения ФВД, как правило, коррелируют с тяжестью бронхообструктивного синдрома. При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от скоростных показателей ФВД выявлены некоторые различия. А именно, отмечено преобладание гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе пациентов при более легких нарушениях, что определяет его протективное действие в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей. Данные отражены в таблице № 68. Определение ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в каждой нозологической группе в отдельности оказалось не информативным из-за крайне малого количества детей с легкими нарушениями ФВД.

Таблица 68 – Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в связи с уровнем нарушения ФВД у обследуемых пациентов

Генотипы	Легкие нарушения (n=24)	Умеренные нарушения (n=80)	Выраженные нарушения (n=80)	Статистическая достоверность: $\chi^2_{G \setminus G-A \setminus G-A \setminus A} = 18,383$; p=0,002, df=4
T/T	1 (4,2%)	9 (11,2%)	13 (16,3%)	$\chi^2 = 2,667$, p=0,264, df=2
C/T	21 (87,5%) OR=0,103 (ДИ 0,029 – 0,359)	35 (43,8%)	32 (40,0%)	$\chi^2 = 17,636$, p<0,001, df=2
C/C	2 (8,3%)	36 (45,0%)	35 (43,7%)	$\chi^2 = 11,353$, p=0,04, df=2
Аллели	n=45	n=115	n=102	
T	22 (48,9%)	44 (38,3%)	45 (44,1%)	$\chi^2 = 1,706$, p=0,427, df=2
C	23 (51,1%)	71 (61,7%)	57 (55,9%)	

Проведен статистический анализ возможных ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови у детей. При

статистическом поиске ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 при бронхиальной астме, при остром и рецидивирующем бронхитах не выявлено (таблица 69). По всей видимости, отсутствие ассоциаций связано с тем, что сывороточный уровень ИЛ-4 зависит от комплексного влияния генов модификаторов. Изолированное влияние данного гена прямого воздействия на численное значение ИЛ-4 не оказывает.

Таблица 69 – Ассоциация полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови

Генотипы Заболевания	С/С	С/Т	Т/Т	Критерий Краскела–Уоллиса
Острый обструктивный бронхит	0,15±0,03	0,16±0,02	0,14±0,06	$h_{\text{эмп.}} = 0.37586$ $p = 0.82867$ $p > 0,05$
Рецидивирующий бронхит	0,46±0,08	0,59±0,11	0,35±0,07	$h_{\text{эмп.}} = 1.09316$ $p = 0.57893$ $p > 0,05$
Бронхиальная астма	1,34±0,24	1,50±0,19	1,36±0,35	$h_{\text{эмп.}} = 1.2648$ $p = 0.53131$ $p > 0,05$

Статистический анализ молекулярно-генетических ассоциаций по полиморфизму С-590Т гена ИЛ-4 с фенотипическими проявлениями бронхообструктивного синдрома при различных нозологических формах по гендерному признаку, старту и частоте респираторных инфекций, наличию сопутствующей ЛОР- и аллергопатологий, а также с отягощенной наследственностью по бронхиальной астме, значимой связи выявлено не было. В то же время определен предрасполагающий генотип Т/Т к развитию бронхиальной астмы у детей. А также установлено протективное действие генотипа С/Т в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей и наличию отягощенной семейной наследственности по каким-либо иным atopическим заболеваниям. Таким образом, исследование полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 у детей с различными формами бронхообструктивного синдрома (как

инфекционного, так и аллергического генеза) для уточнения прогноза фенотипических проявлений не информативно.

ГЛАВА 6. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА

Анализ анамнестических и клинических данных позволил выявить основные предикторы развития рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы.

К предикторам рецидивирующего характера синдрома бронхиальной обструкции как при рецидивирующем бронхите, так и при бронхиальной астме отнесены следующие факторы: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие сопутствующих аллергических заболеваний.

Для рецидивирующего бронхита специфическими предрасполагающими факторами являются: гендерные различия, а именно женский пол, ранний старт респираторных инфекций, а именно на первом году жизни, частые инфекционные поражения дыхательных путей в анамнезе, начало бронхообструктивного синдрома в течение первых трех лет, а также наличие хронических очагов инфекции ЛОР-органов.

В то же время при бронхиальной астме к основным предикторам относятся: уже мужской пол, более старший возраст постановки диагноза, а именно после трех лет, комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза, а также более тяжелое проявление бронхообструктивного синдрома.

Статистический анализ иммунологических показателей демонстрирует, что высокие значения ИЛ-8 с умеренным повышением ИЛ-4 и IgE характерны для рецидивирующего бронхита, а значительное увеличение ИЛ-4 в сочетании с высокими показателями IgE является неблагоприятным прогностическим критерием формирования бронхиальной астмы.

Учитывая полученные данные иммуногенетического обследования, были определены основные гены, обладающие предрасполагающим действием. Определен предрасполагающий генотип Т/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 к

развитию бронхиальной астмы у детей. Установлено предрасполагающее действие генотипа С/С полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в отношении частоты респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей и наличия отягощенной семейной наследственности по atopическим заболеваниям.

Установлено предрасполагающее действие генотипа АА полиморфизма А38G гена СС16 к более раннему старту бронхиальной обструкции, к началу острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей на первом году жизни, к более выраженным нарушениям бронхиальной проводимости согласно показателям ФВД. Выявлена ассоциация генотипа GG с развитием сопутствующей ЛОР-патологии у детей с острым обструктивным бронхитом и с формированием отягощенного личного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом. Установлено, что генотип GG является предрасполагающим для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков, а генотип AG ассоциирован с развитием рецидивирующего бронхита среди девочек.

Основываясь на данных статистического анализа с определением достоверных прогностических клинических, иммунологических и иммуногенетических показателей был разработан дифференциально-диагностический алгоритм рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома.

Алгоритм состоит из трех блоков:

- клинический – составлен из достоверных фенотипических проявлений бронхообструктивного синдрома, ассоциированного либо с рецидивирующим бронхитом, либо с бронхиальной астмой;
- иммунологический – включает определение уровня ИЛ-8, ИЛ-4 и IgE и в зависимости от показателей интерпретируется возможность развития рецидивирующего бронхита или бронхиальной астмы;
- генетическое обследование, включающее определение полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 и полиморфизма А38G гена СС16.

В зависимости от идентифицированных генотипов соответствующих полиморфизмов в сочетании с клиническими и иммунологическими данными

обследования формируется алгоритм дифференциального диагноза рецидивирующего бронхита или бронхиальной астмы у конкретного ребенка с дальнейшей индивидуализированной тактикой ведения пациента.



Клинический пример 1. Больная Н., 2 года.

Клинический диагноз: основной: острый обструктивный бронхит.

Сопутствующий: аденоидит, гипертрофия небных миндалин.

Из анамнеза жизни: рождена от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии и ОРВИ во втором триместре, 2 родов. На грудном вскармливании находилась до 5 мес., далее ребенок переведен на искусственные адаптированные смеси.

С 10,5 месяцев частые ОРВИ (со слов родителей – ежемесячно, иногда до 2 раз в месяц), в семье контакт со старшим братом, посещающим детский сад. Ранее ОРВИ протекали без бронхообструктивного синдрома.

Аллергоанамнез: пищевая, медикаментозная аллергия.

Наследственность: не отягощена.

Анамнез заболевания: заболела остро 6 дней назад, с подъема температуры, максимально до 38,1 °С. На 3 сутки лихорадка купировалась. В начале отмечался частый сухой кашель, далее смена на малопродуктивный. Амбулаторно получала курс противовирусного препарата. Учитывая наличие СБО, направлена участковым педиатром для экстренной госпитализации.

При поступлении жалобы на: частый малопродуктивный кашель, затруднение носового дыхания, с умеренным слизистым отделяемым, храп во сне.

При поступлении: состояние ребенка соответствует средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Не лихорадит. Правильного телосложения, достаточного питания. Рост 85 см, вес 12,2 кг. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Видимые слизистые чистые, розовые. ЧДД 26–27 в мин. Форма грудной клетки бочкообразная. Кашель частый малопродуктивный. Носовое дыхание значительно затруднено, отделяемое умеренное слизистое. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются музыкальные и влажные разнокалиберные хрипы с обеих сторон по всей поверхности легких. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 102 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание не

нарушено.

Лабораторное и инструментальное обследование

1. Общий анализ крови: Нв 142 г/л Эр $5,43 \times 10^{12}/л$; Тр $301 \times 10^9/л$; Л $10,4 \times 10^9/л$; с/я 53; Э 3; Лим 40; Мон 4; СОЭ 15
2. Общий анализ мочи: Le1-2-1 в п\зр, плоский эпителий 1-0-1 в п\зр
3. Биохимия крови – общ. белок 83,1 г/л, АЛТ - 13,6 ед/л, АСТ – 16,5 ед/л, глюкоза 5,04 ммоль/л, билирубин общий – 6,3 мкмоль/л, мочевины – 4,0 ммоль/л, креатинин – 58,2 ммоль/л.
4. Общий IgE – 98.9 МЕ/мл
5. Определение ИЛ-4 – 0,48 пг/мл (норма до 0,2 пг/мл)
6. Определение ИЛ-8 – 78,4 пг/мл (норма до 10 пг/мл)
7. ФВД: умеренное снижение ЖЕЛ, умеренно выраженные нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу.
ЖЕЛ – 72%
ФЖЕЛ – 74%
ОФВ1 – 68%
МОС 25 – 48; МОС 50 – 50; МОС 75 - 55
8. Рентгенография органов грудной полости: Легочные поля повышенной пневматизации, очаговых и инфильтративных изменений не определяется. Легочный рисунок деформирован, усилен за счет бронхососудистого компонента. Корни малоструктурны, не расширены, уплотнены. Тень средостения расположена обычно, не расширена, тень сердца без особенностей. Синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, уплощена.
10. ЭКГ ритм синусовый. Вертикальное направление электрической оси сердца.
11. Консультация ЛОР-врача: аденоидит, гипертрофия небных миндалин.
12. Генетическое исследование: выявлены генотип А/А полиморфизма А38G гена СС16 и генотип С/С полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4.

Использование диагностического алгоритма

1. Клинические данные:

- женский пол
- ранний старт респираторных инфекций в (10,5 мес.)
- частые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (со слов родителей – ежемесячно, иногда до 2 раз в месяц)
- старт бронхообструктивного синдрома в 2 года
- наличие хронических очагов инфекции назофарингиальной зоны (аденоидит, гипертрофия небных миндалин)
- развитие анемии у матерей в антенатальном периоде
- ранний переход на искусственное вскармливание (с 5 мес.)
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (пищевая, медикаментозная аллергия)

2. Данные иммунологического исследования.

Увеличение ИЛ-8 больше, чем в 7 раз (ИЛ-8= 78,1 пг/мл (норма до 10 пг/мл)) в сочетании с увеличением ИЛ-4 и IgE более, чем в 2,5 раза (ИЛ-4=0,48 пг/мл (норма до 0,2 пг/мл); IgE=98.9 МЕ/мл).

3. Генетическое исследование: выявлены генотип А/А полиморфизма А38G гена СС16 и генотип С/С полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4.

По полученным данным, у ребенка с большой вероятностью разовьется рецидивирующий бронхит с крайне минимальным риском развития бронхиальной астмы.

Катамнестический анамнез: у ребенка в дальнейшем эпизоды обструктивного бронхита на фоне ОРВИ стали повторяться до 4–5 раз в год. Получал по данному поводу как стационарное, так и амбулаторное лечение. Наблюдался с диагнозом РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ БРОНХИТ. С 6–7 лет ОРВИ стали беспокоить гораздо реже и протекают без бронхообструктивного синдрома.

Клинический пример 2. Больной С., 4 года

Клинический диагноз: острый обструктивный бронхит.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей на фоне анемии и угрозы прерывания в первом триместре, 1 родов. Грудное вскармливание до 2,5 мес., далее искусственное вскармливание, раннее введение прикормов и докормов. Ребенок с момента начала посещения детского сада начал часто болеть острыми респираторными вирусными инфекциями (до 6–8 раз за год). Бронхообструктивный синдром впервые.

Аллергоанамнез: пищевая, эпидермальная, инсектная, медикаментозная аллергия.

Наследственность: отец – страдает поллинозом, бабушка по материнской линии – болеет бронхиальной астмой.

Анамнез заболевания: болен в течение 7 дней, отмечался подъем температуры до 37,8 °С. На 3 сутки лихорадка купировалась. Присоединился сухой кашель, постепенно стал частым, приступообразным, присоединилась одышка. В связи с выраженным СБО ребенок госпитализирован в пульмонологическое отделение по экстренным показаниям.

При поступлении жалобы на: частый сухой кашель, одышку экспираторного характера, дистанционные свистящие хрипы.

При поступлении: состояние ребенка соответствует средней степени тяжести, самочувствие не страдает. Не лихорадит. Телосложение правильное, подкожно-жировой слой развит достаточно. Рост 102 см, вес 17 кг. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Видимые слизистые розовые, чистые. ЧДД 25–26 в мин. Грудная клетка имеет бочкообразную форму. Кашель частый сухой, приступообразный. Носовое дыхание незначительно затруднено, отделяемого нет. Перкуторно легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно дыхание жесткое, выслушиваются сухие свистящие хрипы с обеих сторон по всей поверхности легких. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС 96 уд. в мин. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в сутки, оформленный. Мочеиспускание не

нарушено.

Лабораторное и инструментальное обследование

1. Общий анализ крови: Нв 138 г/л Эр $5,27 \times 10^{12}/л$; Тр $305 \times 10^9/л$; Л $10,1 \times 10^9/л$; с/я 50; Э 7; Лим 40; Мон 4; СОЭ 12
2. Общий анализ мочи: Le1-2-2 в п/зр, плоский эпителий 1-0-0 в п/зр
3. Биохимия крови – общ. белок 80,1 г/л, АЛТ – 13,1 ед/л, АСТ – 15,5 ед/л, глюкоза 4,54 ммоль/л, билирубин общий – 6,8 мкмоль/л, мочевины – 4,3 ммоль/л, креатинин – 51,2 ммоль/л.
4. Общий IgE – 315.9 МЕ\мл
5. Определение ИЛ-4 – 1,43 пг/мл (норма до 0,2 пг/мл)
6. Определение ИЛ-8 – 25,1 пг/мл (норма до 10 пг/мл)
7. ФВД: выраженное снижение ЖЕЛ, выраженные нарушения вентиляционной функции легких по обструктивному типу.
ЖЕЛ – 55%
ФЖЕЛ – 52%
ОФВ1 – 48%
МОС 25 – 38; МОС 50 – 32; МОС 75 – 36
8. Рентгенография органов грудной полости: Легочные поля повышенной пневматизации, без очаговых и инфильтративных теней. Легочный рисунок деформирован, усилен за счет перибронхиального и сосудистого компонента. Корни малоструктурны, не расширены, уплотнены. Тень средостения не расширена, расположена обычно, тень сердца без особенностей. Синусы свободны. Диафрагма с четкими, ровными контурами, уплощена.
10. ЭКГ – ритм синусовый. Вертикальное направление электрической оси сердца.
11. Консультация ЛОР-врача: острой патологии ЛОР-органов на момент осмотра не выявлено.
12. Генетическое исследование: выявлены генотип G/G полиморфизма A38G гена CC16 и генотип T/T полиморфизма C-590T гена ИЛ-4.

Использование диагностического алгоритма

1. Клинические данные:

- мужской пол
- возраст постановки диагноза старше трех лет
- комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза (отец – страдает поллинозом, бабушка по материнской линии – болеет бронхиальной астмой)
- развитие анемии у матерей в антенатальном периоде
- ранний переход на искусственное вскармливание (с 2,5 мес.)
- наличие сопутствующих аллергических заболеваний (пищевая, эпидермальная, инсектная, медикаментозная аллергия)

2. Данные иммунологического исследования.

Увеличение ИЛ-8 больше, чем в 2,5 раз (ИЛ-8=25,1 пг/мл (норма до 10 пг/мл)) в сочетании с увеличением ИЛ-4 и IgE более чем в 7 раза (ИЛ-4=1,43 пг/мл (норма до 0,2 пг/мл); IgE=315,9 МЕ/мл).

3. Генетическое исследование: выявлены генотип G/G полиморфизма A38G гена CC16 и генотип T/T полиморфизма C-590T гена ИЛ-4

По полученным данным, у ребенка с большой вероятностью сформируется бронхиальная астма при отсутствии индивидуально подобранной базисной терапии, контроля над СБО отмечено не будет.

Катамнестический анамнез: у ребенка в дальнейшем, эпизоды бронхиальной обструкции стали повторяться достаточно часто как на фоне ОРВИ, так и спонтанно, на фоне полного здоровья (после контакта с аллергенами, физической нагрузки или эмоциональном стрессе). Получал по данному поводу стационарное лечение, а также удавалось купировать приступ амбулаторно, с помощью ингаляций β_2 адреномиметиков короткого действия и ИГКС. В 6 лет выставлен диагноз БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА. Назначена базисная терапия, в результате чего был достигнут медикаментозный контроль над заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром бронхиальной обструкции представляет собой симптомокомплекс, сопровождающийся, как правило, частым приступообразным кашлем, одышкой экспираторного характера без выраженного тахипноэ, иногда дистанционными хрипами в виде шумного, хрипящего дыхания, с коробочным оттенком звука, при аускультации – удлинненным выдохом и различными хрипами с обеих сторон. Одной из наиболее частых причин формирования бронхиальной обструкции является обструктивный бронхит. У многих детей в раннем возрасте респираторные вирусные инфекции верхних дыхательных путей сопровождаются острым обструктивным бронхитом, что в принципе, в первую очередь, связано с анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы. Однако тревожным является то, что в последние годы существенно выросла заболеваемость обструктивным бронхитом с затяжным и рецидивирующим течением, что является проявлением повышенной реактивности бронхов и приводит в дальнейшем к снижению легочной функции, усугубляет бронхиальную гиперреактивность и создает условия для реализации генерализованных реакций и повышенной чувствительности с формированием уже хронических форм бронхитов или бронхиальной астмы.

Основной проблемой практикующих докторов на настоящий момент остается неясность прогноза, а именно: будет ли носить СБО рецидивирующий характер и разовьется ли бронхиальная астма у конкретного ребенка. На настоящий момент для диагностики заболеваний, протекающих с СБО, используется стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, не позволяющий все же со 100% точностью провести дифференциальную диагностику и прогнозировать дальнейшее течение заболеваний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции.

Предупреждение формирования рецидивирующего течения обструктивного

бронхита или бронхиальной астмы является непростой задачей для каждого педиатра.

На настоящий момент существует большое количество работ по изучению предикторов бронхиальной астмы и гораздо меньшее количество исследований уделено формированию рецидивирующего течения обструктивного бронхита [9, 10, 26, 29, 48, 54]. Однако результаты опубликованных работ не дают возможности прогнозировать рецидивирующий характер бронхиальной обструкции и реализацию бронхиальной астмы, что в свою очередь затрудняет выбор тактики обоснованного лечения.

Основное внимание ученых в настоящее время сконцентрировано на иммунологических механизмах развития бронхообструктивного синдрома и дальнейшего его течения [30, 38, 73, 105, 140]. А именно, большое значение уделяется интерпретации показателей ИЛ-4, ИЛ-8, а также клеток, участвующих в воспалении, в частности, клеткам Клара. Перенос внимания с иммунологических на иммуногенетические механизмы позволит уточнить патогенетические основы и прогнозировать течение заболевания в дальнейшем.

Изучение модификаций гена, ответственного за формирование иммунного ответа (в частности, гена ИЛ-4), и гена, кодирующего основной компонент бронхиальной жидкости – СС16, в сочетании с определением основных медиаторов цитокиновой регуляции (ИЛ-4, ИЛ-8), позволит выявить новые механизмы патогенеза бронхиальной обструкции при острых и рецидивирующих бронхитах и бронхиальной астме у детей.

Учитывая вышеизложенное, нами предпринята попытка разработать новые дифференциально-диагностические и прогностические критерии течения заболеваний, протекающих с СБО, на основе комплексного обследования, включающего в себя клинико-anamnestические, лабораторные и инструментальные методы исследования с учетом иммуногенетических результатов. Данное исследование позволит не только прогнозировать вероятность синдрома бронхиальной обструкции, но и, как следствие, решать вопрос о тактике

дальнейшего ведения пациента.

Для решения данной задачи было проведено комплексное обследование 184 детей, которые проходили стационарное лечение в отделении пульмонологии ГБУЗ АО «Детская городская клиническая больница №2» и отделении аллергологии и иммунологии ОДКБ им. Силищевой Н.Н. г. Астрахани в период с 2013 по 2017 гг.

Согласно дизайну исследования, все пациенты были подразделены на 3 группы.

Первую группу составили дети в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней с диагнозом острый обструктивный бронхит ($n = 54$) ($M \pm m = 3.50 \pm 0.21$ лет). В данную группу вошли пациенты с однократным эпизодом СБО.

Вторая группа представлена детьми в возрасте с 1 года до 5 лет 11 мес. 29 дней с диагнозом рецидивирующий бронхит ($M \pm m = 3.8 \pm 0.36$ лет). У данных больных синдром бронхиальной обструкции имел рецидивирующий характер, а именно 3 и более эпизода за год ($n=72$).

В третью группу вошли дети с диагнозом бронхиальная астма в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес. 29 дней ($M \pm m = 7,36 \pm 0.50$ лет) ($n=58$).

Для корректного разделения по группам отслеживался катamnестический анамнез пациентов с глубиной поиска в 5 лет. В случае, если в дальнейшем при повторной госпитализации или на амбулаторном приеме у данных детей было отмечено рецидивирующее течение обструктивного бронхита или установлена бронхиальная астма, то эпизод СБО на момент нашего обследования был уже расценен как дебют соответствующего диагноза.

В качестве контрольной группы для иммунологического и генетического исследования было обследовано 50 условно здоровых детей, которые проходили плановое обследование согласно декретированным срокам в поликлинике.

При остром обструктивном и рецидивирующем бронхитах доминирующее количество пациентов приходилось на возраст от 3 до 6 лет. Однако пациентов с диагнозом бронхиальная астма старшего возраста, от 3 до 6 лет и старше 6 лет

наблюдалось достоверно больше ($\chi^2 = 14,75$; $p < 0,001, df=1$) – средний возраст $7,36 \pm 0.50$ лет.

Нозологические диагнозы данным пациентам были выставлены на основании классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, одобренной на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 12.12.08.).

Все больные были обследованы согласно стандартам по нозологическим формам. Клинико-anamnestические особенности течения заболеваний обследуемых пациентов уточнялись путем собственных наблюдений, клинического осмотра, данных медицинской документации, а также путем проведения анкетирования, с помощью специально разработанной анкеты, которая отражала клинико-anamnestические особенности заболевания каждого конкретного пациента.

Для постановки диагноза всем пациентам были проведены лабораторные методы исследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, обязательно включающий определение глюкозы, СРБ, общего белка, креатинина, мочевины, АЛТ, АСТ, билирубина, в группе детей с бронхиальной астмой – определение общего IgE) и инструментальные (рентгенография органов грудной клетки, в зависимости от возраста пациента – спирография или бронхофонография, консультация ЛОР-врача для уточнения наличия сопутствующей ЛОР-патологии).

Согласно задачам исследования дополнительно определялись иммунологические показатели, такие как изучение уровня ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови, а также общ. IgE дополнительно в группах с острым и рецидивирующим бронхитом. Иммунологические исследования проводились методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-8», «IgE общий-ИФА», разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск). Исследования проводились на базе биохимической лаборатории ГБУЗ АО ДГКБ № 2 г. Астрахани.

Молекулярно-генетические методы были направлены на определение полиморфизма A38G гена CC16 и полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 методами полимеразной цепной реакции и ПДРФ-анализа. Генетические исследования проводились на базе Института акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отто в г. Санкт-Петербург.

Все полученные данные были обработаны параметрическими или непараметрическими статистическими методами в зависимости от правильности и неправильности распределения конкретного признака. Для анализа сведений о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска, в данной работе использован непараметрический метод – критерий χ^2 Пирсона. В том случае, если число ожидаемого явления у нас было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывался критерий хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей изучаемых генов с патологическим фенотипом вычислялся показатель отношение шансов. Достоверность при сравнении независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью t – критерия Стьюдента.

Согласно дизайну исследования нами проведен анализ антенатального и постнатального периода, особенностей клинической картины, личного и семейного аллергоанамнеза, который в итоге позволил выявить основные предикторы развития, как рецидивирующего бронхита, так и бронхиальной астмы.

Проанализировав возможное влияние перинатальной патологии, установлена высокая частота отягощенного акушерского анамнеза у матерей детей из всех трех сравниваемых групп, а именно у 77,7% в группе с острым обструктивным бронхитом, у 66,6% с рецидивирующим бронхитом и 81,0% с бронхиальной астмой. Среди всего многообразия патологий во время беременности наиболее часто регистрировались угроза прерывания беременности и развитие острых респираторных вирусных инфекций у матерей обследуемых пациентов. Однако неблагоприятным фактором для формирования в дальнейшем

рецидивирующего обструктивного синдрома явилось наличие анемии у матерей во время беременности ($\chi^2= 6,472$; $p=0,040$; $df=2$).

При анализе анамнестических данных было выявлено, что предрасполагающим признаком для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции как инфекционного, так и аллергического генеза, является ранний переход на искусственное вскармливание ($\chi^2= 7,484$; $p=0,024$; $df=2$). По всей видимости, данная тенденция связана с тем, что преждевременное отлучение от груди способствует ранней сенсibilизации, расширению спектра потенциальных пищевых аллергенов, снижению факторов пассивного гуморального иммунитета, что, как следствие, ведет к возникновению повторных респираторных заболеваний.

При анализе общеклинических данных в группах как с острым обструктивным бронхитом, так и с рецидивирующим, было отмечено преобладание девочек над мальчиками (55,6% – 58,3% и 44,4% – 41,7% соответственно). В группе с рецидивирующим бронхитом данные показатели достигали статистически значимых значений ($\chi^2= 4,00$; $p=0,046$; $df=1$). В то же время в группе пациентов с бронхиальной астмой диагноз достоверно чаще выставлялся мальчикам ($n=37$ – 63,8%; $\chi^2= 8,83$; $p=0,003$; $df=1$). Наши данные совпадают с данными литературы, а именно, согласно национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики» от 2017 года, мужской пол является одним из эндогенных факторов развития заболевания в дошкольном и раннем школьном возрасте. Таким образом, анализ гендерных различий показал, что пол ребенка не имеет значения для развития острого обструктивного бронхита, в то время как при рецидивирующем бронхите женский пол, а при бронхиальной астме – мужской пол, являются предрасполагающими факторами к развитию заболеваний.

Согласно дизайну исследования у каждого пациента уточнялся личный и семейный аллергоанамнез. У пациентов из 3 группы в семейном анамнезе достоверно чаще диагностировалась как непосредственно бронхиальная астма,

так и иные формы atopических заболеваний, такие как аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, острая и рецидивирующая крапивница, острая аллергическая реакция, atopический дерматит ($\chi^2=7,388$, $p=0,025$, $df=2$ и $\chi^2=9,058$, $p=0,011$, $df=2$ соответственно) в отличие от пациентов из 1 и 2 групп.

При изучении личного аллергологического анамнеза выявлен высокий процент отягощенности во всех сравниваемых группах, а именно при остром обструктивном бронхите – 40,7%, при рецидивирующем – 59,7% и 84,5% при бронхиальной астме. Таким образом, неинфекционные факторы, а именно различные спектры аллергенов и триггеров, играют в патогенезе бронхообструктивного синдрома важное значение. В то же время у пациентов из 2-ой и 3-ей групп личный аллергоанамнез был скомпрометирован достоверно чаще, чем у детей с острым обструктивным бронхитом ($\chi^2=5,444$, $p=0,020$, $df=1$ и $\chi^2=55,172$, $p<0,01$, $df=1$ соответственно). Следовательно, наличие сопутствующих аллергических заболеваний является прогностически неблагоприятным фактором для развития рецидивирующего течения синдрома бронхиальной обструкции.

В ходе работы было отмечено, что ранний дебют бронхообструктивного синдрома является неблагоприятным признаком для формирования рецидивирующего течения обструктивного бронхита ($\chi^2=49,0$; $p<0,01$; $df=1$). Тогда как на развитие острого обструктивного бронхита и бронхиальной астмы данный фактор влияние не оказывал.

В ходе исследования доказано, что синдром бронхообструкции в большинстве случаев развивается у часто болеющих детей. Под часто болеющими детьми мы подразумевали наличие эпизодов респираторных инфекций верхних дыхательных путей более 8 раз в год в течение первых 3-х лет жизни и 5–6 в дошкольном и младшем школьном возрасте. Значительная часть обследуемых нами пациентов, а именно 64,8% из группы с острым обструктивным бронхитом, 80,5% из группы с рецидивирующим бронхитом и 75,8% с бронхиальной астмой, страдали частыми респираторными вирусными инфекциями в форме назофарингитов, фарингитов и ларинготрахеитов. Согласно полученным данным,

частые эпизоды острой респираторной вирусной инфекции отмечались достоверно чаще у детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита, нежели чем при остром ($\chi^2 = 3,955$, $p=0,047$, $df=1$). Таким образом, дети, часто болеющие ОРВИ, составляют группы риска по развитию рецидивирующего характера бронхообструктивного синдрома. Это связано, с одной стороны, с тем, что происходит развитие транзиторной гиперреактивности бронхов, которая сохраняется на протяжении 4–6 недель от момента начала заболевания, с другой – самопроизвольной способностью вируса воздействовать на тучные клетки с продукцией в последующем гистамина и других медиаторов воспаления, влияющих на гладкую мускулатуру, бокаловидные клетки и сосуды с реализацией клиники пролонгированного СБО.

Анализ данных показал, что на рецидивирующий характер обструктивного бронхита влияет не только частота, но и ранний старт респираторных инфекций. У детей с рецидивирующим бронхитом первый эпизод вирусной инфекции достоверно чаще диагностировался на первом году жизни в отличие от пациентов 1 и 3 групп ($\chi^2 = 9,000$; $p=0,003$; $df=1$).

Несмотря на общность бронхообструктивного синдрома, при каждой нозологической форме были определены свои клинические особенности. А именно, средняя и тяжелая степень проявления СБО в форме одышки и дистанционных хрипов наблюдались при бронхиальной астме достоверно чаще, чем у пациентов в 1 и 2 группах ($\chi^2 = 22,747$, $p<0,001$, $df=2$ и $\chi^2 = 16,847$, $p<0,001$, $df=2$ соответственно). При остром обструктивном бронхите достоверно чаще отмечены симптомы интоксикации, такие как: повышение температуры тела, слабость, утомляемость, снижение аппетита ($\chi^2 = 35,359$, $p<0,001$, $df=2$). По всей видимости, это связано с тем, что причиной синдрома бронхиальной обструкции у данных детей являлась острая вирусная инфекция, которая и послужила поводом для госпитализации. В то же время при рецидивирующем бронхите было выявлено достоверное превосходство количества пациентов с затрудненным носовым дыханием и регионарным лимфаденитом ($\chi^2 = 31,710$, $p<0,001$, $df=2$ и $\chi^2 =$

34,699, $p < 0,001$, $df=2$ соответственно), что связано с наличием сопутствующей ЛОР-патологии. У детей с рецидивирующим бронхитом аденоиды, гаймориты, гипертрофия небных миндалин, риниты диагностировались достоверно чаще, чем у детей 1 и 3 групп (66% по отношению к 44% и 40% соответственно) – $\chi^2 = 10,965$, $p < 0,001$, $df=2$. Рецидивирующий характер обструктивного синдрома при хронической ЛОР-патологии ассоциирован со способностью вирусов инициировать и пролонгировать гиперреактивность бронхов, а также гиперплазия лимфоидной ткани нарушает физиологическое очищение и согревание вдыхаемого воздуха. Таким образом, наличие сопутствующей ЛОР-патологии является неблагоприятным фактором для формирования рецидивирующего характера обструктивного бронхита.

При анализе функции внешнего дыхания у обследуемых пациентов степень нарушения дыхательной проходимости наиболее чаще оценивалась как умеренная или тяжелая (без достоверных различий по группам). Количество детей с легкими нарушениями было минимальным, что связано с получением лечения при легком течении синдрома бронхиальной обструкции в амбулаторных условиях.

Таким образом, к предикторам рецидивирующего характера синдрома бронхиальной обструкции как при рецидивирующем бронхите, так и при бронхиальной астме можно отнести следующие факторы: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие сопутствующих аллергических заболеваний.

В то же время статистический анализ позволил выявить специфический характер predisposing факторов, в частности, для рецидивирующего бронхита и бронхиальной астмы.

При рецидивирующем бронхите к доминирующим predisposing факторам можно отнести: гендерные различия, а именно женский пол, ранний старт респираторных инфекций, а именно на первом году жизни, частые инфекционные поражения дыхательных путей в анамнезе, начало бронхообструктивного синдрома в течение первых трех лет, а также наличие

хронических очагов инфекции ЛОР-органов.

В то же время при бронхиальной астме основными предикторами явились: мужской пол, более старший возраст постановки диагноза, а именно после трех лет, комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза, а также выраженная степень бронхообструктивного синдрома.

Для уточнения иммуногенетических предикторов рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома произведено исследование ИЛ-4 и ИЛ-8 как основных медиаторов воспаления и определены полиморфизмы А38G гена СС16 и С-590Т гена ИЛ-4. Данные цитокины являются активными участниками аллергического и инфекционного воспаления, а именно являются хемоаттрактантами для нейтрофилов, переключают в В-лимфоцитах синтез IgG и IgM на IgE. Параллельно с изучением ИЛ-4 исследовался и уровень IgE в периферической крови всем обследуемым пациентам.

В ходе исследований было отмечено значительное повышение ИЛ-8 в периферической крови у пациентов всех сравниваемых групп по сравнению с условно здоровыми детьми (t-критерий Стьюдента 4,02; $p=0,000112$; 5,23, $p=0,000001$; 2,94; $p=0,004062$ соответственно). Это доказывает то, что в детском возрасте преобладает инфекционный генез воспаления при бронхиальной обструкции. Более значимое повышение уровня ИЛ-8 было выявлено у пациентов второй группы. По всей видимости, высокий показатель ИЛ-8 у детей с рецидивирующим бронхитом связан с неоднократно возникающим воспалительным процессом, что в дальнейшем приводило к гиперреактивности бронхов и, как следствие, к рецидивированию синдрома бронхиальной обструкции. Несмотря на то, что уровень ИЛ-8 в сыворотке крови у пациентов с бронхиальной астмой был повышен относительно показателей нормы, он оказался достоверно ниже, чем у пациентов из 2 группы (t-критерий Стьюдента = 2,74; $p=0,006974$). При сравнительном анализе полученных результатов между группами пациентов с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом достоверных различий не выявлено (t-критерий Стьюдента = 0,74;

$p=0,462650$).

При исследовании уровня ИЛ-4 в сыворотке крови было определено его значимое повышение по сравнению с условно здоровыми детьми у пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой (5,80; $p=0,000000$ и 9,26; $p=0,000000$ соответственно). Максимальные показатели ИЛ-4 определялись у больных с бронхиальной астмой (t-критерий Стьюдента $_{1-3} = 8.91$; $p=0,000000$, t-критерий Стьюдента $_{2-3} = 5,69$; $p=0,000000$). Это связано с Th-2 направлением воспалительного процесса, как правило, которое имеет генетически обусловленную природу у данной категории больных. Повышение уровня ИЛ-4 у детей с рецидивирующим течением обструктивного бронхита (t-критерия Стьюдента $_{1-2} = 5,08$; $p=0,000001$), возможно, связано с несколькими причинами: с Th2-направленностью иммунного ответа, ассоциируемого с младшим возрастом пациентов, поздним стартом иммунной системы с отсроченным переключением с Th2 на Th1 ответ, что, возможно, связано с влиянием иммуногенетических механизмов.

Увеличение уровня общего IgE в периферической крови относительно нормативных значений отмечено среди пациентов с рецидивирующим течением синдрома бронхиальной обструкции, а именно при рецидивирующем бронхите и бронхиальной астме (4,96; $p=0,000002$ и 11,49; $p=0,000000$ соответственно). При остром обструктивном бронхите статистических различий с контрольной группой не выявлено. Повышение общего IgE в периферической крови доказывает важное значение аллергического компонента в патогенезе рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома. При анализе результатов общего IgE между группами было выявлено достоверное превышение данного показателя у пациентов 2 и 3 групп по сравнению с детьми с острым обструктивным бронхитом – t-критерий Стьюдента $_{1-2} = 4,26$; $p=0,000040$ и t-критерий Стьюдента $_{1-3} = 10,76$; $p=0,000000$ соответственно. В группе пациентов с бронхиальной астмой отмечено наиболее значимое превышение показателей общего IgE (t-критерий Стьюдента $_{2-3} = 5,36$; $p=0,000000$).

Исходя из всего вышеизложенного, можно утверждать, что при различных нозологических формах, ассоциируемых с рецидивирующим характером обструктивного синдрома, имеется свой профиль иммунологических изменений. А именно рецидивирующий обструктивный бронхит характеризуется комбинацией повышения ИЛ-8, -4 и общего IgE, в то время как при бронхиальной астме наблюдается уверенный тренд нарастания уровня ИЛ-4 и общего IgE статистически более значимого, чем при рецидивирующем бронхите.

Для уточнения роли генов-модификаторов воспалительного процесса как на течение хронического аллергического воспаления, так и рецидивирующее поражение средних и нижних дыхательных путей инфекционного генеза, нами была проанализирована мутационная изменчивость гена CC16 и гена ИЛ-4 в ассоциации с фенотипическими признаками заболеваний у детей обследованных групп.

Ген CC16 кодирует синтез одноименного белка специальными секреторными клетками бронхов (clara cell), играющих важную роль в воспалительной реакции в бронхах. Ген IL4 регулирует продукцию В-клетками иммуноглобулина Е и, помимо всего, влияет на дифференцировку Т-лимфоцитов хелперов 2 типа.

В ходе наших исследований была определена частота встречаемости полиморфизма A38G гена CC16 у различных групп пациентов, а именно, у пациентов с острым обструктивным бронхитом, рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой. В качестве группы сравнения была представлена кровь условно здоровых детей без наличия хронической бронхолегочной патологии.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма A38G гена CC16 в группе контроля оказалось максимально схожим с распределением в европейской популяции, согласно литературным данным. А именно G/G определен в 44,0% случаев, A/G в 48,0%, A/A лишь 8,0%; при этом аллель G встречался в 62,2%, аллель А – 37,8%. Контрольная группа детей в нашем исследовании была представлена следующим национальным составом: 72,7% – русские, 13,8% – казахи, 3,9% – калмыки, 9,6% прочие.

При изолированном сравнении частот аллелей и генотипов по каждой

нозологической форме с контрольной группой достоверных различий найдено не было. Однако при комплексном сравнении общей когорты пациентов были получены статистически значимые различия по генотипу AG ($\chi^2 = 8.326$, $p=0,040$, $df=3$, OR = 0,429 (ДИ 0,238 – 0,773)). В группе пациентов с рецидивирующим бронхитом отмечено протективное действие данного генотипа (его снижение способствовало реализации заболевания).

Проведено сравнение распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от фенотипических проявлений.

Достоверных различий по частоте встречаемости аллелей (А, G) и генотипов (GG, AG и AA) полиморфизма A38G гена CC16 по гендерному признаку среди пациентов с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой выявлено не было. В то же время при статистическом анализе отмечено предрасполагающее действие генотипа GG для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков ($\chi^2 = 8,229$, $p=0,005$, $df=1$; OR = 4,200 (ДИ 1,539 – 11,463)). Тогда как генотип AG ассоциирован с развитием рецидивирующего бронхита среди девочек: $\chi^2 = 4,675$, $p=0,031$, $df=1$; OR = 3,400 (ДИ 1,086 – 10,640).

Проанализировав изменения генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 в зависимости от старта заболевания в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом, выявлено, что генотип AA является предрасполагающим генотипом к раннему развитию синдрома бронхиальной обструкции ($\chi^2 = 5,510$, $p=0,019$, $df=1$, F=0,02553 ($p<0,05$); в то время как генотип AG является протективным по данному признаку ($\chi^2 = 4.747$, $p=0,030$, $df=1$, с поправкой Йейтса = 3,635, $p=0,057$; OR = 0,294 (ДИ 0,096 – 0,900)). Достоверных различий у больных с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой отмечено не было.

Ранее было доказано, что наличие частых ОРВИ, а также перенесенные в раннем возрасте (до 1 года) острые респираторные заболевания верхних дыхательных путей являются прогностически неблагоприятным признаком для формирования рецидивирующего течения СБО. Нами проведен поиск ассоциации

полиморфизма A38G гена CC16 с вероятностью возникновения респираторных вирусных инфекций на первом году жизни, а также с их частотой.

При сравнении частот генотипов и аллелей данного гена в общей когорте пациентов выявлена ассоциация генотипа AA с ранним стартом респираторных вирусных инфекций, а именно на первом году жизни (χ^2 с поправкой Йейтса = 6,523, $p=0,011$, $df=1$; OR=3,594 (ДИ 1,387 – 9,312)). В то время как у носителей генотипа AG впервые эпизоды ОРВИ возникали в более старшем возрасте. Таким образом, данный генотип является протективным в плане старта респираторных инфекций у детей ($\chi^2 = 5,436$, $p=0,020$, $df=1$, OR=0,495 (ДИ 0,274 – 0,897)).

В группах пациентов с обструктивным бронхитом как острого, так и рецидивирующего течения, выявлена ассоциация генотипа AA с наличием эпизодов респираторной вирусной инфекции верхних дыхательных путей у детей в грудном возрасте ($F=0,01344$ $p<0,05$ и $F=0,01204$ $p<0,05$ $df=1$, OR=10,563 (ДИ 1,295 – 86,151) соответственно). Таким образом, согласно полученным данным, данный генотип является предрасполагающим к возможности более раннего инфицирования различными вирусами у детей младшего возраста. У детей, страдающих бронхиальной астмой, генотип AA не оказывал подобного влияния.

При исследовании вероятности ассоциации полиморфизма A38G гена CC16 с частотой респираторных вирусных инфекций у детей как в общей группе, так и по нозологическим формам достоверных различий не выявлено.

Одним из факторов, обеспечивающих противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства слизистых оболочек организма, является белок – секретоглобин, который синтезируется в значительном количестве клетками Клара, располагающимися в слизистой дыхательных путей. Нами проанализировано влияние данного гена на частоту встречаемости ЛОР-патологии. В общей группе больных, а также среди пациентов с острым обструктивным бронхитом было выявлено, что у носителей генотипа GG патология ЛОР-органов встречалась достоверно чаще. Следовательно, генотип GG можно рассматривать в качестве предрасполагающего к формированию ЛОР-

патологии у детей с хроническим аллергическим и рецидивирующим инфекционным воспалением. У больных с острым обструктивным бронхитом отмечена ассоциация частоты формирования поражения верхних дыхательных путей с аллелем G ($\chi^2 = 3,864$, $p=0,050$, $df=1$, $OR=2,560$ (ДИ 0,991 – 6,613)). В группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой ассоциации не выявлено.

Уточнено влияние данного полиморфизма на развитие аллергопатологии. Была выявлена ассоциация генотипа GG с наличием отягощенного личного аллергоанамнеза у обследуемых нами пациентов с рецидивирующим характером СБО, а именно из 2 и 3 групп. Однако достоверность по данному генотипу определена лишь в группе детей с рецидивирующим бронхитом ($\chi^2 = 4,677$, $p=0,031$, $df=1$, $OR=2,906$ (ДИ 1,091 – 7,741)). Среди пациентов из группы с острым обструктивным бронхитом ассоциаций генотипов и аллелей полиморфизма A38G гена CC16 по отношению к отягощенному личному аллергоанамнезу выявлено не было.

Учитывая различную степень тяжести бронхообструктивного синдрома, отражающую уровень воспаления в бронхиальном дереве, проведен поиск ассоциации данного полиморфизма со степенью нарушения ФВД согласно функциональным методам исследования. Согласно проведенным исследованиям, в группе детей с рецидивирующим бронхитом установлено, что у носителей генотипа AA достоверно чаще определялись значительные нарушения проходимости дыхательных путей ($OR = 5,132$ (ДИ 1,423 – 18,506), $\chi^2 = 6,640$, $p=0,037$; $df=2$). Таким образом, данный генотип является предрасполагающим к выраженному воспалению, реализующемуся посредством более тяжелого течения обструктивного синдрома, что нашло отражение в резких нарушениях ФВД. У пациентов с генотипом A/G диагностированы функциональные изменения, соответствующие легким нарушениям, таким образом, данный генотип является протективным ($\chi^2 = 7,755$, $p=0,021$; $df=2$ $OR=0,222$ (ДИ 0,066 – 0,750)). Среди пациентов с острым обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой

прослеживается схожая тенденция распределения генотипов, однако достоверных различий не найдено.

Учитывая противовоспалительное действие секретоглобина, синтезирующегося клетками Клара, возможно косвенное влияние полиморфизма A38G гена CC16 на уровень ИЛ-8. Зная, что секретоглобин обладает противовоспалительным действием, а ИЛ-8 это основной интерлейкин бактериального воспаления, таким образом, мы говорим о непрямом действии, а опосредованном влиянии снижения данного белка на активизацию воспалительного процесса, что приводит к повышению ИЛ-8. В связи с выдвинутой гипотезой проведен сравнительный анализ. Однако данный генетический поиск должных результатов не принес.

Таким образом, статистический анализ данных показал, что различные генотипы полиморфизма A38G гена CC16 могут оказывать как протективное, так и предрасполагающее действие на клиническую картину бронхообструктивного синдрома у детей с рецидивирующим обструктивным синдромом. А именно, генотип A/A является предрасполагающим как к более раннему старту бронхиальной обструкции (у детей с острым обструктивным бронхитом), так и к началу инфекционных поражений верхних дыхательных путей уже на первом году жизни (в группах с острым обструктивным и рецидивирующим бронхитом). По всей видимости, данный генотип обуславливает более высокий уровень воспалительного процесса как при инфекционном, так и при аллергическом генезе, что определяет высокую частоту выраженных нарушений бронхиальной проводимости согласно показателям ФВД.

В то же время у носителей генотипа AG наблюдался более поздний старт поражения верхних дыхательных путей инфекционного генеза и бронхообструктивного синдрома. Данный генотип является протективным в отношении степени воспаления дыхательных путей, что подтверждено более легкими нарушениями проходимости при проведении функциональных проб.

Согласно статистическим данным, при генотипе G/G увеличивается частота

развития сопутствующей ЛОР-патологии у детей с острым обструктивным бронхитом, а также данный генотип является предрасполагающим в плане формирования отягощенного личного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом.

В ходе исследования отмечено, что генотип G/G является предрасполагающим для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков. В то время как генотип AG ассоциирован с развитием рецидивирующего бронхита среди девочек.

Таким образом, можно сделать вывод, что генотип A/A ассоциирован со сниженным синтезом белка специальными секреторными клетками бронхов (Клара клетками), вследствие чего снижается противовоспалительная активность на уровне бронхиол, что способствует более легкому инфицированию, с дальнейшим развитием более выраженного воспалительного ответа. В то же время генотип A/G, по всей вероятности, ассоциирован с высоким уровнем синтеза данного белка, в результате чего у представителей данного генотипа наблюдалось более позднее начало СБО, с редкими рецидивами и легким течением воспалительного процесса.

При анализе распределения аллелей по полиморфизму C-590T гена ИЛ-4 среди условно здоровых детей отмечалось преобладание аллеля С, а также ассоциированных с ним генотипов, а именно генотипов C/C и C/T (36,2% и 53,9% соответственно). В группах детей с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом наблюдалось подобное распределение генотипов, а именно преобладание генотипов C/C и C/T над T/T. Достоверных различий между группой контроля и пациентами из 1 и 2 групп не найдено ($p > 0,05$). Однако, согласно данным статистического анализа, была доказана ассоциация полиморфизму C-590T гена ИЛ-4 с риском развития бронхиальной астмы, а именно выявлен предрасполагающий генотип T\T (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, $p = 0,035$, $df = 1$, $OR = 2,899$ (ДИ 1,162 – 7,231)).

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфизма C-590T гена ИЛ-4 по гендерному признаку при исследовании в общей группе выявил

значимое преобладание генотипа С/С среди девочек (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,965, $p=0,015$, $df=1$), подобная тенденция была подтверждена у детей с острым обструктивным бронхитом (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,685, $p=0,018$, $df=1$). У детей с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой статистические данные оказались недостоверными.

Данные исследования свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в исследуемых группах как с ранним началом острых респираторных вирусных инфекций, а именно на первом году жизни, так и с ранним дебютом синдрома бронхиальной обструкции (до 3 лет).

При анализе распределения дикого аллеля С и мутантного Т, а также связанных с ними генотипов ассоциаций с частотой респираторных инфекций в группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой отмечено не было. Тогда как среди больных с острым обструктивным бронхитом выявлен предрасполагающий генотип к частым респираторным заболеваниям верхних дыхательных путей, а именно, генотип С/С (критерий Фишера 0,04304, $p<0,05$, $df=1$, $OR=3,971$ (ДИ 1,096 – 14,379)). Напротив, гетерозиготный генотип С/Т в данной группе пациентов оказывал протективное действие.

При сравнительном анализе молекулярно-генетических аспектов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с различными нозологическими формами бронхолегочной патологии связи с сопутствующими заболеваниями назофарингеальной зоны отмечено не было.

Опираясь на опыт имеющихся уже исследований по изучению полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4, была проведена попытка обнаружить его взаимосвязь с наличием сопутствующей аллергопатологией у обследуемых детей. Согласно полученным данным по распределению частот генотипов данного гена, ассоциаций выявлено не было. По всей видимости, это связано с тем, что для реализации аллергических заболеваний требуется не один предрасполагающий ген, а комбинации нескольких.

Отмечена связь данного генотипа с отягощенной наследственностью по

развитию малых форм респираторных аллергозов и аллергических заболеваний кожи в общей группе пациентов и среди детей с острым обструктивным бронхитом. Установлено, что у носителей генотипа С/С в семейном анамнезе различные аллергические заболевания встречались значимо чаще ($\chi^2 = 4.040$, $p=0,045$, $df=1$, $OR=1,868$ (ДИ 1,013 – 3,448) и $F=0,01085$ $p<0,05$, $df=1$ $OR=5,833$ (ДИ 1,524 – 22,330) соответственно). В то же время генотип С/Т при данной патологии оказывал протективное действие. В группах пациентов с рецидивирующим бронхитом и бронхиальной астмой достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было.

При поиске ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с наличием отягощенной семейной наследственности по бронхиальной астме в исследуемых группах достоверных различий по распределению генотипов и аллелей не выявлено.

Показатели нарушения ФВД коррелируют с тяжестью бронхообструктивного синдрома. При статистическом анализе влияния генотипов на показатели функции внешнего дыхания выявлены следующие закономерности. А именно, отмечено преобладание гетерозиготного генотипа С/Т в общей группе пациентов при более легких нарушениях проходимости бронхов, что определяет его протективное действие в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей. Определение ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в каждой нозологической группе в отдельности оказалось неинформативным из-за крайне малого количества детей с легкими нарушениями ФВД.

Проведен анализ возможных ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови у детей. При статистическом поиске ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 при бронхиальной астме, остром и рецидивирующем бронхитах не найдено.

Статистический анализ молекулярно-генетических ассоциаций по полиморфизму С-590Т гена ИЛ-4 с фенотипическими проявлениями бронхообструктивного синдрома при различных нозологических формах по

гендерному признаку, старту и частоте респираторных инфекций, наличию сопутствующей ЛОР- и аллергопатологий, а также с отягощенной наследственностью по бронхиальной астме выявлено не было. В то же время определен предрасполагающий генотип Т/Т к развитию бронхиальной астмы у детей. А также установлено протективное действие генотипа С/Т в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей и наличии отягощенной семейной наследственности по каким-либо иным атопическим заболеваниям. Следовательно, исследование полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 у детей с различными формами бронхообструктивного синдрома (как инфекционного, так и аллергического генеза) для уточнения прогноза фенотипических проявлений неинформативно.

Таким образом, исследование позволило выявить основные клинические и иммуногенетические факторы, предрасполагающие к развитию обструктивного синдрома как инфекционного, так и аллергического генеза, что позволит оптимизировать диагностику и индивидуализировать терапевтический подход к лечению и тактике ведения пациентов с различными нозологическими формами бронхообструктивного синдрома.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что основными факторами риска развития рецидивирующего бронхита являются: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, гендерные различия (женский пол), старт респираторных инфекций на первом году жизни, частые инфекционные поражения верхних дыхательных путей в анамнезе, начало бронхообструктивного синдрома в течение первых трех лет, а также наличие хронических очагов инфекции назофарингеальной зоны.

Доказано, что при бронхиальной астме предрасполагающими факторами являются: развитие анемии у матерей в антенатальном периоде, ранний переход на искусственное вскармливание, мужской пол, возраст постановки диагноза старше трех лет, комбинация отягощенного личного и семейного аллергоанамнеза.

2. Установлено дифференциально-диагностическое значение комбинированной интерпретации показателей ИЛ-4, ИЛ-8 и общего IgE при рецидивирующем бронхите и бронхиальной астме. Увеличение ИЛ-8 в 7 и более раз и повышение ИЛ-4 и IgE в 4 раза характерно для рецидивирующего бронхита. Значительное увеличение ИЛ-4 в сочетании с высокими показателями IgE (в 7 раз и более) является неблагоприятным прогностическим критерием формирования бронхиальной астмы.

3. Определен предрасполагающий генотип Т/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 к развитию бронхиальной астмы у детей. Установлено предрасполагающее действие генотипа С/С полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в отношении частоты респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей и наличия отягощенной семейной наследственности по атопическим заболеваниям. Доказано протективное действие генотипа С/Т полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 на степень выраженности обструкции дыхательных путей, частоту респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей и по отягощенному семейному аллергоанамнезу.

4. Установлено предрасполагающее действие генотипа А/А полиморфизма А38G гена СС16 к более раннему старту бронхиальной обструкции (в группе детей с острым обструктивным бронхитом), к началу острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей на первом году жизни (в группах с острым обструктивным бронхитом и рецидивирующим бронхитом), к более выраженным нарушениям бронхиальной проводимости, согласно показателям ФВД. Доказано, что генотип А/Г ассоциирован с более поздним стартом респираторных инфекций верхних дыхательных путей и бронхообструктивного синдрома, а также с легкими нарушениями проходимости дыхательных путей при проведении функциональных проб. Выявлена ассоциация генотипа Г/Г с развитием сопутствующей ЛОР-патологии у детей с острым обструктивным бронхитом и с формированием отягощенного собственного аллергоанамнеза у пациентов с рецидивирующим бронхитом. Генотип Г/Г является предрасполагающим для формирования рецидивирующего бронхита у мальчиков, а генотип АГ – у девочек.

5. Разработан дифференциально-диагностический алгоритм нозологических форм заболеваний дыхательной системы у детей, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, на основании клинических, иммунологических и иммуногенетических показателей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать использование диагностического алгоритма (основанного на полученных в ходе исследования клинических, иммунологических и иммуногенетических результатах) для объективизации дифференциальной диагностики, дальнейшего прогноза течения бронхообструктивного синдрома и выбора персонифицированной тактики медикаментозной терапии.

2. В клинической практике определение показателей цитокинов, а именно ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE, в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных дифференциально-диагностических критериев у детей младшего возраста с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом, сопровождающимися СБО.

3. Возможность использовать полученные данные по распределению полиморфизмов A38G гена CC16 и C-590T гена ИЛ-4 в популяции условно здоровых детей Астраханской области для дальнейших исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
БА	- бронхиальная астма
БОС	- бронхообструктивный синдром
Б/Х крови	- биохимический анализ крови
ГРБ	- гиперреактивность бронхов
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ИЛ-4	- интерлейкин-4
ИЛ-5	- интерлейкин-5
ИЛ8	- интерлейкин-8
ИЛ-10	- интерлейкин-10
ИФН- γ	- интерферон–гамма
ИГКС	-ингаляционные глюкокортикостероиды
МОС	- максимальная объемная скорость
ОАК	- общий анализ крови
ОАМ	- общий анализ мочи
ОГК	- органы грудной клетки
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОРЗ	- острые респираторные заболевания
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПДРФ	- полиморфизм длины рестрикционных фрагментов
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РБ	- рецидивирующий бронхит
СБО	- синдром бронхиальной обструкции
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов

СРБ	- С-реактивный белок
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
А-ИНФ	- альфа-интерферон
GINA	- Global Initiative for Asthma
IgE	- иммуноглобулин E
IgG	- иммуноглобулин G
IgM	- иммуноглобулин M

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Бронхиальная астма и функциональные нарушения дыхания: синдром «бронхиальная астма-плюс» / В.Н. Абросимов // Пульмонология. – 2018. – №28(6). – С. 722-729
2. Авдеев, С.Н. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков, В.А. Петраковская, Г.В. Изюмова // Пульмонология. – 2018. – №28(3). – С. 341-358.
3. Аллергология и иммунология: клинические рекомендации / под общей редакцией А.А. Баранова, Р.М. Хаитова – М.: Союз педиатров России, 2008. –136 с
4. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с
5. Амосов, В.И. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / В.И. Амосов, А.А. Сперанская. - СПб.: Элби, 2015. – 176 с
6. Андрейчикова, Е.А. «Популяционные особенности полиморфизма генов цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) у коренных жителей республики Хакасия, больных аллергической бронхиальной астмой» / Е.А. Андрейчикова, Ю.А. Сенникова, А.А. Пискунов, С.В. Сенников, В.А. Козлов / цитокины и воспаление Т.8, №4 – 2009г – С.37-40
7. Антипкин, Ю.Г. Рецидивирующий бронхит у детей: дискуссионные вопросы / Ю.Г. Антипкин, В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоровье Украины. - 2008. - №18/1 — С.19-21
8. Архипов, В.В. Сравнительная эффективность ингаляционных ГКС / В.В. Архипов, В.К. Прозорова, Д.Е. Архипова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №21. – С.32-39
9. Асанов, А.Ю. «Генетические основы бронхиальной астмы» / А.Ю. Асанов, Л.С. Намазова., В.Г. Пинелис, Н.В. Журкова, Н.И. Вознесенская // Науч-

ный центр здоровья детей РАМН, педиатрическая фармакология. – Москва. – 2008. – Т5. – №4 – С 31-37.

10. Асирян, Е.Г. Особенности иммунологических показателей у детей с бронхиальной астмой в зависимости от продолжительности заболевания / Е.Г. Асирян, Н.Д. Титова, Я.В. Соболевская // Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии». – 2018. – № 1 (52). – С. 19-24

11. Астафьева, Н.Г. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии / Н.Г. Астафьева // Лечащий врач.– 2015. – №4. – С.20-21

12. Баур, К. Бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь лёгких / К. Баур, А. Прейссер; пер. с нем. под ред. И. В. Лещенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.

13. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова – СПб: издательство Н-Л, 2009 – 528 с.

14. Баранов, В.С. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, О.В. Лаврова, Г.Б. Федосеев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 10. – С. 3-13

15. Баранов, А.А. Телемедицина — перспективы и трудности перед новым этапом развития / А.А. Баранов, Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – №10(3).– С. 6-11

16. Батожаргалова, Б.Ц. Генетические особенности у больных с бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции. Анализ полиморфных вариантов гена GSDMB и межгенных взаимодействий / Б.Ц. Батожаргалова, Н.В. Петрова, Е.Е. Тимковская // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2013. – Т.11. – № 2. – С. 91-98

17. Белан Э.Б. Влияние поливалентной аллергенспецифической иммунотерапии на развития бронхиальной астмы у детей с аллергическим

ринитом / Э.Б. Белан, Т.Л. Садчикова, А.А. Панина, Е.Л. Рудобаба // Вестник Волгоградского медицинского университета. – 2014. – Т.3 (51). – С. 83-85

18. Белевский, А. С. Рекомендации для врачей по проведению занятий в астма-школе и обучающих индивидуальных бесед с пациентами о бронхиальной астме: руководство / А.С. Белевский, Н.П. Княжеская. – Москва: Атмосфера, 2011. – 56 с.

19. Быков, В.О. Руководство по практическим умениям педиатра: Учебное пособие. – Ростов н/Д: «Феникс», 2010. – 574с.

20. Бугримо, Д.Ю. Особенности течения острых респираторных вирусных заболеваний у детей с фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Д.Ю. Бугримо, В.В. Анохина, М.Н. Муравицкая // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18: 2. – С. 225-226

21. Ведясова, О.А. Механизмы регуляции дыхания структурами лимбической системы / О.А. Ведясова, И.Д. Романова, А.М. Ковалёв. – Самара. 2010. – 170 с.

22. Вишнева, Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Алексеева, К.Е. Эфендиева, Ю.Г. Левина, Н.И. Вознесенская, А.Ю. Томилова, Л.Р. Селимзянова, Е.А. Промыслова // Педиатрическая фармакология. – 2013. – №10(4). – С. 60-72

23. Вишнева, Е.А. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова // медицинский совет. – 2014. – №1. – С. 45-50

24. Геппе, Н.А. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в течении бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н.А.

Геппе, Н.Г. Косологов, О.В. Зайцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №63 (3). – С. 124-132

25. Геппе, Н.А. Современные подходы к выбору медикаментозного комплекса неотложной терапии обструктивного синдрома при заболеваниях органов дыхания у детей и подростков / Н.А. Геппе, А.Б. Малахов // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. — 2012. — № 1. — С. 32-36

26. Геппе, Н.А. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России / Н.А. Геппе, И.К. Волков // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 5-6

27. Геппе, Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков // Доктор. Ру. – 2009. — № 1. — С. 7-13

28. Геппе, Н.А. Пропедевтика детских болезней: Учебник. – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. – 464с

29. Германова, О.Н. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта / О.Н. Германова, М.В. Голубева, Л.Ю. Барычева // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2010. – №4. – С. 42-48

30. Германова, О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта: дис. канд. мед. наук: 14.01.08 / Германова Оксана Николаевна. – Ставрополь, 2011. – 168 с.

31. Глебова, М. А. Изучение генетической предрасположенности к развитию метаболического синдрома у детей Северо – Западного региона России / М.А. Глебова // Магистерская диссертация / Санкт-Петербург. – 2012 – С. 32-40

32. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.

33. Гонсорунова, Д.С. Распространенность и клинико-иммунологическая характеристика атопического дерматита у детей, проживающих в эндемичном

очаге описторхоза: Автореф. дис. канд. мед. Наук / Д.С. Гонсорунова. – Томск. – 2011. – 20 с.

34. Горячкина, Т.А. Взаимосвязь ринита и астмы: терапевтическая значимость интраназальных кортикостероидов / Т.А. Горячкина, Н.М. Ненашева // Российский аллергологический журнал. – 2009. – №1. – С. 60-64

35. Григорьева, В. Н. Комплексная оценка уровней достижения контроля над бронхиальной астмой, по критериям GINA, тесту АСТ и показателям клеточного иммунитета Текст / В.Н. Григорьева, А.А. Пунин, Г.Н. Федоров, Ю.В. Захарова // Пульмонология. – 2010. – № 2. – С. 71-75

36. Денисевич, И.О. Острый обструктивный бронхит у детей раннего возраста: риск развития и особенности течения / И.О. Денисевич, К.О. Кальченко // 69-я научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2015». – Сборник материалов конференции. – 2015. – С.493 – 498

37. Делягин, В.М. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин, Е.Е. Аракчеева, А. Уразбагамбетов, Ю.И. Будчано // Медицинский совет. – 2012. – № 5. – С. 33-39

38. Дугарова, И.Д. О роли цитокинов при бронхиальной астме / И.Д. Дугарова, Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. 2009. – №4. – С. 96-102

39. Елисеева, О.В. Клинико-эпидемиологическая и иммунологическая характеристика бронхиальной астмы у детей, протекающей на фоне хронической описторхозной инвазии: Автореф. дис. канд. мед. наук. / О.В. Елисеева – Томск, 2009. – 20 с

40. Емельянов, А. В. Многоликая бронхиальная астма: стандарты и творчество / А. В. Емельянов // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 20. – С. 52-57

41. Желенина, Л.А. Острая и хроническая обструктивная патология у детей / Л.А. Желенина, С.Л. Акимова, А.Н. Галустян, К.И. Пшеничная // ЦМТ СПбГПМУ. – 2015. – С.15-18

42. Зайцева, С.В. «Синдром бронхиальной обструкции у детей» / С.В. Зайцева, О.А. Муртазаева // журнал для врачей Трудный пациент. – февраль 2012. – С.12-14
43. Зайцева, С.В. Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями / С.В. Зайцева, С.Ю. Снитко, О.В. Зайцева // Лечащий врач. — 2013. — № 11. — С. 50-55
44. Зайцева, О.В. Вопросы диагностики и лечения респираторных инфекций, вызванных атипичными возбудителями / О.В. Зайцева // журнал для врачей Трудный пациент – сентябрь 2010.— С.18-25
45. Зайцева, О.В. Современные аспекты базисной терапии бронхиальной астмы у детей в возрасте до 6 лет / О.В. Зайцева // Пульмонология. – 2014. – №5. – С.94-100
46. Закиров, И.И. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей / И.И. Закиров, А.И. Сафина, Д.С. Шагиахметова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №61:5. – С.141-147
47. Зурочка, А. В. Оценка иммунного статуса и продукции цитокинов у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой Текст / А.В. Зурочка, Е.В. Шестакова, С.В. Квятковская, Е.Е. Дворчик // Медицинская иммунология. – 2009. – №2-3. – С.279-286
48. Иванова, Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Н.А. Иванова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №61:5. – С.64-69
49. Иванова, Н.А. Возможности улучшения диагностики аллергического ринита у детей дошкольного возраста / Н.А. Иванова, Ж.Н. Терентьева, Е.А. Ченоусова // CONSILIUM MEDICUM Педиатрия. – 2014. – №1:31. – С.34
50. Игнатова, Г.Л. Сравнительный анализ показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой молодого возраста / Г.Л. Игнатова, О.В. Родионова, И.А. Захарова, Е.А. Александрова // Практическая медицина. – 2013. – № 5 (71). – С. 113-115

51. Ильенко, Л.И. Новые возможности повышения качества здоровья часто болеющих детей / Л.И. Ильенко, И.Н. Холодова, Т.Н. Сырева // РМЖ. – 2011. – № 16. – С. 11-66.
52. Ильенкова, Н.А. Маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с острой бронхолегочной патологией/пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцевой. — Москва. – 2006.– выпуск 6. — С. 68-70
53. Казмирчук, В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / Е.В. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев — Киев: Феникс, 2009. — 522 с
54. Кайтмазова, Н. К. Клинико-иммунологическая характеристика детей с обструктивным бронхитом и методы совершенствования тактики лечения: автореферат дис... канд. мед. наук /Н.К. Кайтмазова. – Ставрополь. – 2013
55. Карпова, А.В. Иммуногенетическая характеристика больных атопическим дерматитом с разной степенью выраженности диспластических процессов / А.В. Карпова, Н.Н. Свечникова, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков // Российский иммунологический журнал. – 2008. – том 2 (11). – № 2-3. – С.225.
56. Карпова, А.В. Иммуногенетические особенности атопического дерматита при разной степени выраженности пролиферативных и диспластических процессов / А.В. Карпова, Н.Н. Свечникова, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков // Тезисы международной конференции "Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии". – 2008. – С.164-167.
57. Карунас, А.С. Молекулярно-генетическое исследование аллергических заболеваний: Автореферат. дис... док. биол. Наук / А,С. Карунас. – Уфа. – 2012. – 47 с.
58. Карунас, А.С. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России / А.С. Карунас, Б.Б. Юнусбаев, Ю.Ю. Федорова // Молекулярная биология. – 2011. – Т. 45, № 6. – С. 992 – 1003
59. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей — Москва: Российское респираторное общество — 2009. – 24с

60. Козлов, В. А. Состояние системного иммунитета у больных аллергической бронхиальной астмой республики Хакасии Текст. / В. А. Козлов, Ю. А. Сенникова, Е. А. Андрейчикова // Медицинская иммунология. – 2009. – №2-3. – С. 273-278
61. Койко, Р. Иммунология / Р. Койко, Д. Саншайн, Э. Бенджамини. – М.: Academia. – 2012. – 368 с
62. Колхир, П. В. Доказательная аллергология-иммунология / П. В. Колхир. – М. : Практическая медицина, 2010. – 528 с
63. Коненков, В.И. Полиморфизм гена TNFA и неравновесное сцепление TNFA и HLA-генов II класса (DRB1, DQA1 и DQB1) в популяции сибирских европеоидов / В.И. Коненков, О.В. Голованова, В.В. Дортман, А.В. Шевченко, А.В. Карпова // Иммунология. – 2008. – № 1. – С.6-10
64. Коровина, Н.А. Меры профилактики ОРВИ у часто болеющих детей / Н.А. Коровина // Медицинский совет. – № 2012. – С.126-132
65. Костина, Е.М. Изучение полиморфизма генов цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и TNFA у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е.М. Костина, Б.А. Молотиллов, О.А. Левашова, М.В. Осипова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53-58
66. Кочетов, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А.Г. Кочетов, О.В. Лянг, В.Н. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с
67. Кругликов, Г.Г. Структурные особенности хронических воспалительных реакций в легких / Г.Г. Кругликов, В.Б. Суслов, Л.М. Лихачев // Вестник РГМУ. – 2012. – №6. – С.58-62
68. Лебедеенко, А.А. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей / А.А. Лебедеенко, Т.П. Шкурят, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина // Пульмонология. – 2018. – №28(1). – С. 7-12.

69. Лещенко, И.В. Актуальные вопросы дифференциальной диагностики острого кашля у детей и взрослых / И.В. Лещенко, С.А. Царькова, А.Д. Жеребцов // Пульмонология. – 2018. – №28(4). – С. 461-468.

70. Лещенко, И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике / И.В. Лещенко // Пульмонология. – 2019. – №29(3). – С. 346-352

71. Локшина, Э.Э. Ингаляционная терапия респираторных заболеваний у детей / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева, С.В. Зайцева // Практическая пульмонология. — 2012. — № 4. — С. 41-45

72. Макарова, С.И. Роль полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в предрасположенности к atopическим заболеваниям и гепатотоксичности противотуберкулёзной терапии: Автореф. дис. док. биол. Наук / Макарова С.В. – Уфа, 2011. – 46 с.

73. Малая, Н.К. Противовоспалительный фактор слизистых – секретоглобин SCGB1A1 / Н.К. Малая, Н.Н. Каладзе, К.Д. Малый // Пульмонология. – 2015. – №25 (4). – С. 492-496

74. Малахов, А.Б. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте / А.Б. Малахов, Н.А. Геппе, Л.С. Старостина // Трудный пациент. – 2011. – Т.9. – № 4. – С. 3-7

75. Малюжинская, Н.В. Аллергологический анамнез, характер сенсibilизации и уровень биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой / Н.В. Малюжинская, О.В. Полякова, Н.А. Федько, А.С. Джанибекова // Медицинский вестник северного кавказа. – 2016. – Т. 11. – С. 77-79

76. Мачарадзе, Д. Ш. Вирусы и астма: больше вопросов, чем ответов Текст. / Д. Ш. Мачарадзе // Русский медицинский журнал. 2009. – № 2. – С. 136-139

77. Мельникова, Н.Ю. Детские болезни 2т: Учебник / Н.Ю. Мельникова. – М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2009. – 608с
78. Мешкова, Р.Я. Разработка и внедрение анкеты по выявлению аллергических заболеваний у детей / Р.Я. Мешкова, А.Е. Очкуренко, О.С. Стунжас // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 132-136
79. Мещеряков, В.В. «Современные методы функциональной диагностики при бронхиальной астме у детей» / В.В. Мещеряков // Здоровье Казахстана – г. Алматы. – №12\43 – Декабрь 2015
80. Мизерницкий, Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста / Ю.Л. Мизерницкий // Практическая медицина. — 2014. — № 9(85). — С. 82-88
81. Намазов, Л.С. Бронхиальная астма / Л.С. Намазов, Л.М. Огородова, И.А. Геппе // Лечащий врач. – 2008. – № 4. – С.92
82. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей, стратегия лечение и профилактика» 3-е издание, испр. и доп. – Москва: изд. дом «Атмосфера», 2008. – 108с
83. Ненашева, Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры/ Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. –. №29(2). – С. 216-228
84. Олейник, Н.А. Катамнез детей перенесших пневмонию / Н.А. Олейник, Ф.П. Романюк // педиатр. – 2016. – Т. 7. – выпуск 3. – С. 128-135
85. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика / Научно-практическая программа Союза педиатров России и Международного фонда охраны здоровья матери и ребенка. – М., 2002.
86. Педиатрия: национальное руководство: в 2т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – 1024 с. – (Серия «Национальные руководства»)
87. Останкова, Ю.В. Комплексный анализ полиморфизма генов NOS1, NOS3, TNFA у больных бронхиальной астмой / Ю.В. Останкова, Т.Э. Иващенко, Н.А. Келембет // Молекулярная медицина. – 2008. – №1. – С. 24-29

88. Ожегова, Д.С. Функциональная вариабельность генов подверженности инфекционным заболеваниям: Автореф. дис. канд. мед. наук. / Д.С. Ожегова. – Томск., 2009. – 21 с
89. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
90. Петров, Р. В. Иммунология: моногр. / Р.В. Петров. – М.: Медицина, 2012. – 416 с
91. Практическая пульмонология: руководство для врачей / ред.: В.В. Салухов, М.А. Харитонов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017 – 416 с
92. Пузырев, В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека / В.П. Пузырев // Медицинская генетика. – 2008. – Т. 7. – № 9. – С. 3-6
93. Пузырев, В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний / В.П. Пузырев // Вестник РАМН. – 2011. – № 9. – С. 17-27
94. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / под ред.: М. П. Костинова, А. Г. Чучалина. – Москва: АТМО, 2016. – 128 с
95. Самаль, Т. Лечение обструктивных форм острого бронхита у детей раннего возраста / Т. Самаль, Т. Масленко // Наука и инновации. – 2013. – №3. – С. 66-70
96. Сенцова, Т.Б. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой / Т.Б. Сенцова, Л.К. Катосова, И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 6-11
97. Сенаторова, А.С. Рецидивирующий бронхит у детей: тактика ведения пациентов на современном этапе / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова // журнал «Детский доктор». – Украина, Киев. – 2 октября 2012. – С. 12-19
98. Скачкова, М.А. Дифференциальная диагностика рецидивирующих бронхитов у детей / М.А. Скачкова, Н.Ф. Таросенко, Н.М. Лаптева, Е.Г. Карпова, В.Г. Корнеев // пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – вып.6: Москва. – 2006. – С. 17-18

99. Смирнова, М.О. Бронхиты у детей: принципы современной терапии / М.О. Смирнова, Е.В. Сорокина // Трудный пациент. – 2009. — Т.7. – №8-9. — С. 38-42
100. Смирнова, С.В. Показатели иммунного статуса и метаболизм лимфоцитов крови при бронхиальной астме / С.В. Смирнова, С.Г. Шагарова, С.В. Смирнова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 5. – С. 23-25
101. Собко, Е.А. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы / Е.А. Собко, И.В. Демко, О.П. Ищенко, И.А. Соловьева, А.Ю. Крапошина, С.В. Чубарова, А.Н. Мальцева // Пульмонология. – 2018. – №28(1). – С. 43-49.
102. Соколовская, В.В. Этиологические факторы в развитии острых респираторных заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей раннего возраста / В.В. Соколовская, Г.Н. Федоров, В.Н. Григорьева, А.Ф. Яснецова // Материалы 5 симпозиума с международным участием «Физиология иммунной системы. Перспективные подходы к диагностике и терапии иммунопатологии и аллергических заболеваний». – М. – 2006. – С. 58
103. Соловьева, Н. А. Клинико-анамнестические особенности бронхообструктивного синдрома инфекционного и аллергического генеза у детей грудного возраста / Н. А. Соловьева, Н. А. Смирнова, Н. А. Ильенкова // Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: материалы 10-й Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием. – Красноярск. – 2012. – С. 103-105
104. Соловьева, Н. А. Маски бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста: диагностика с применением нейросетевого анализа / Н. А. Соловьева, Н. А. Ильенкова, О. В. Алексеева // Врач-аспирант. – 2014. – №2.1 (63). – С. 226-231
105. Соловьева, Н. А. Оценка иммунологических показателей при различных вариантах течения бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста / Н. А. Соловьева, Н. А. Ильенкова, С. В. Смирнова // Актуальные

вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: материалы 12-й Региональной научно-практической конференции молодых ученых. – Красноярск. – 2014. – С. 56-57

106. Сычева, М.Г. Физическая реабилитация больных хроническими респираторными заболеваниями: оптимальная организация при ограниченных ресурсах / М.Г. Сычева // Пульмонология. – 2018. – №28(1). – С. 110-117

107. Таточенко, В.К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение / В.К. Таточенко // Здоровье Украины. – 2009. – №19/1. – С. 60 -61

108. Терскова, Н.В. Вклад полиморфизма гена ИЛ-4 в развитии атопии при воспалении глоточной миндалины / Н.В. Терскова, С.Г. Вахрушев, Е.В. Иконникова // Российская отоларингология. – 2011. – № 2 (51). – С. 132-143

109. Трунцова, Е.С. Факторы риска и неспецифической защиты у детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей / Е.С. Трунцова, Г.Р. Сагитова / монография. — Астрахань. — 2012. – 66 с

110. Трухан, Д. И. Актуальные аспекты диагностики бронхиальной астмы на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / Д.И. Трухан, Н.В. Багишева // Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 80-85.

111. Тюменцева, Е.С. Структура и взаимодействие наследственных и средовых факторов предрасположенности к развитию atopических болезней у детей: Автореф. дис. док. мед. наук. / Е.С. Тюменцева. – Москва, 2011. – 48с

112. Учайкин, В.Ф. Инфекционные болезни у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева. – 2013 – 688с

113. Фёдоров, А. В. Бронхообструктивный синдром у детей / А.В. Фёдоров, И.А. Пономарева // Медицинская газета. – №8 от 6.02.2009

114. Фрейдин, М.Б. Синтропные гены аллергических заболеваний / М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Генетика. – 2010. – Т. 46. – С. 255-261

115. Фрейдин, М.Б. Генетика атопии: современное состояние / М.Б. Фрейдин, Е.Ю. Брагина Е.Ю., Л.М. Огородова, Л.П. Пузырев // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10. – №3. – С. 492-503

116. Хаитов, Р.М. Иммунология. Норма и патология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. // Иммунология. – М.: Медицина, 2010. — 750 с
117. Хаитов, Р.М. Иммунология. Атлас / Р.М. Хаитов, А.А. Ярилин, Б.В. Пинегин. — М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. — 624 с
118. Чернышева, О.Е. Острые бронхиты у детей / О.Е. Чернышева, Л.Л. Поповиченко // Здоровье ребенка. — 2009. — № 6. — С. 69-75
119. Чучалин, А. Г. Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы / А.Г. Чучалин, Н.А. Колганова, К.А. Зыков // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 46-52
120. Шабалов, Н.П. Детские болезни том 1,2: Учебник. – СПб.: «Питер», 2011. – 928с
121. Швец, Е.А. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей. / Е.А. Швец, В.Г. Савватеева, Е.И. Васильева // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 8-11
122. Юлиш, Е.И. Респираторная инфекция, вызванная *Chlamydophila pneumoniae*, у детей. Подходы к диагностике и лечению / Е.И. Юлиш, С.Г. Гадецкая, С.И Вакуленко //здоровье ребенка. – 2013. – №8 (51). – С. 127-131
123. Ярилин, А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 748 с.
124. Aljebab, F. Systematic review of the toxicity of shortcourse oral corticosteroids in children / F. Aljebab, I. Choonara, S.Conroy // Arch Dis Child. – 2016. – 101. – P. 365-370
125. Al-Shibli, A. Novel DNA mutation in the GATA3 gene in an Emirati boy with HDR syndrome and hypomagnesemia / A. Al-Shibli, I. Al Attrach, P.J. Willems // Pediatr. Nephrol. – 2011. – V. 26. – P. 1167-1170
126. Akhabir, L. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma / L. Akhabir, A.J. Sandford // Respiriology. – 2011. – V. 16. – P. 396-406

127. Batra, S. Nuclear factor-B: a key regulator in health and disease of lungs / S. Batra, G. Balamayooran, M.K. Sahoo // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). — 2011. — Vol. 59. — № 2. — P. 335-51
128. Baye, T.M. Application of genetic/genomic approaches to allergic disorders / T.M. Baye, L.J. Martin, G.K. Khurana Hershey // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — V. 126. — P. 425-436
129. Bartlett, N. W. Genetics and epidemiology: asthma and infection Text. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 9 (5). — P. 395-400
130. Barton, S.J. PLAUR polymorphisms are associated with asthma, PLAUR levels, and lung function decline / S.J. Barton, G.H. Koppelman, J.M. Vonk // J. Allergy Clin. Immunol. — 2009. — V. 123. — P. 1391-1400
131. Belgrave, D. C. Trajectories of lung function during childhood / D. C. Belgrave, I. Buchan, C. Bishop // Am J Respir Crit Care Med. — 2014. — 189. — P. 1101-1109
132. Bisgaard, H. Prevalence of asthma-like symptoms in young children / H. Bisgaard, S. Szefler // Pediatr Pulmonol. — 2007. — Vol. 42. — P. 723-728
133. Bisgaard, H. Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood / H. Bisgaard, K. Bønnelykke, M.A. Sleiman // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 179. — № 3. — P. 179-185.
134. Binia, A.D. Chromosome 17q21 SNP and severe asthma / A.D. Binia, N. Khorasani, P.K. Bhavsar // J. Hum. Genet. — 2011. — Vol. 56 — № 1. — P. 97-98
135. Bjornson, C.L. Croup in children / C.L. Bjornson, D.W. Johnson // CMAJ. — 2013. — 185. — P. 1317-1323
136. Bottema, R.W. Gene-gene interaction in regulatory T-cell function in atopy and asthma development in childhood / R.W. Bottema, M. Kerkhof, N.E. Reijmerink // J. Allergy Clin. Immunol. — 2010. — V. 126. — P. 338-346
137. Bottema, R.W. Interaction of T-cell and antigen presenting cell co-stimulatory genes in childhood IgE / R.W. Bottema, D.S. Postma, N.E. Reijmerink // Eur. Respir. J. — 2010. — V. 35. — P. 54-63

138. Burks, AW. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / European Academy of Allergy and Clinical Immunology / A.W. Burks, M.A. Calderon, T. Casale, L. Cox, P. Demoly, M. Jutel // PRACTALL consensusreport. *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – 131. – P. 1288-1296
139. Carl–McGrath, S. Differential expression and localisation of gasdermin–like (GSDML), a novel member of the cancer–associated GSDMDC protein family, in neoplastic and nonneoplastic gastric, hepatic, and colon tissues / S. Carl–McGrath, R. Schneider–Stock, M. Ebert, C. Röcken // *Pathology.* – 2008. – Vol. 40, № 1. – P. 13-24
140. Conrad, D.H. Regulation of the IgE response / D.H. Conrad, D.R. Gibb, J. Sturgill // *F1000 Biol. Rep.* – 2010. – V. 2. – P.14
141. Cohn, L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression / L. Cohn, J.A. Elias, G.L. Chupp // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 789-815
142. Chen, A.H. Effects of nebulized high-dose budesonide on moderate-to-severe acute exacerbation of asthma in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. / A.H. Chen, G. Q. Zeng, R.C. Chen // *Respirology.* – 2013. – 18: Suppl 3. – P. 47-52
143. Deshpande, D.A. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction / D.A. Deshpande, W.C. Wang, E.L. McIlmoyle // *Nat. Med.* – 2010. – V. 16. – P. 1299-1304
144. Ducharme, F.M. Diagnosis and management of asthma in preschools / F.M. Ducharme, S.D. Sharon, D. Radhakrishnan // *A Canadian Thoracic Society position paper. Can Respir. – J* 2015. – 22: 3. – P. 135-144
145. Ergin, A. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates Text / A. Ergin, O. K. Eser, B. Sener, G. HasTelik // *Mikrobiyol Bui.* – 2009. – Vol. 1. – № 43. – P. 1-7
146. Feary, J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis / J. Feary, J. Britton, J. Leonardi-Bee // *Allergy.* – 2011. – V. 66. – P. 569-578

147. Fernandes, R.M. The Cochrane Library and safety of systemic corticosteroids for acute respiratory conditions in children: an overview of reviews / R.M. Fernandes, M. Oleszczuk, C.R. Woods, B.H. Rowe, C.J. Cates, L. Hartling // *Evid Based Child Health*. – 2014. – 9(3). – P. 733-747
148. Haitchi, H.M. ADAM33 expression in human lungs and asthmatic airways / H.M. Haitchi, R.M. Powell, T.J. Shaw // *Am Rev Respir Dis*. – 2005. – № 171. – P. 58-65
149. Halapi, E. A sequence variant on 17q21 is associated with age at onset and severity of asthma / E. Halapi, D.F. Gudbjartsson, G.M. Jonsdottir // *Eur. J. Hum. Genet*. – 2010. – Vol. 18. – № 8. – P. 902-908
150. Herr, M. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort / M. Herr, B. Clsrisse, L. Nikasinovic // *J Allergy Euro J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol.66. – № 2. – P. 214-221
151. Hirota, T. Genetic polymorphism regulating ORM1-like 3 (*Saccharomyces cerevisiae*) expression is associated with childhood atopic asthma in a Japanese population / T. Hirota, M. Harada, M. Sakashita // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2008. – Vol. 121. – № 3. – P. 769-770
152. Gavala, M. L. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma / M. L. Gavala, P. J Bertics, J. E Gern // *Immunological Reviews*. – 2011. – Vol. 242. – № 1. – P. 69-90
153. GINA-Global strategy for asthma management and prevention. Update 2011. URL: www.ginasthma.org
154. Global Initiative for Asthma (GINA) Teaching slide set 2018 update / Mode of access: <http://ginasthma.org/>. – Data of access: 10.10.2018
155. Imanifooladi, A.A. The role of nuclear factor kappa B in inflammatory lung disease / A.A. Imanifooladi, S. Yazdani, M.R. Nourani // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. — 2010. — Vol. 9. — № 3. — P. 197-205

156. Iramain, R. Inhaled salbutamol plus ipratropium in moderate and severe asthma crises in children / R. Iramain, J. López-Herce, J. Coronel // *J Asthma*. – 2011 Apr. – Vol. 48 (3). – P. 298-303
157. Kappelle, L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: High risk of asthma at age 5–10 years / L. Kappelle, P. L. Brand // *Eur J Pediatr*. – 2012. – Vol. 171. – P. 947-954
158. Kaditis, A.G. Antiinflammatory pharmacotherapy for wheezing in preschool children / A.G. Kaditis, G. Winnie, G. A. Syrogiannopoulos // *Pediatr Pulmonol*. – 2007. – Vol. 42. – P. 407-420
159. Kreiner-Moller, E. q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood / E. Kreiner-Moller, D.P. Strachan, A. Linneberg // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, № 1. – P. 107-114
160. Lee, K. A. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B - 31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer / K. A. Lee, J. H. Park, T. S. Sohn, S. Kim, J.C. Rhee, J.W. Kim // *Cytokine*. – 2007. – Vol. 38. – № 2. – P. 96-100
161. Mitsuyasu, H. Ile50Val variants of IL4Ra upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma / H. Mitsuyasu, K. Izuhara, X.-Q. Mao // *Nat. genet*. – 1998. — Vol. 19. — P. 119-120
162. Miyake, Y. Association between 17q12-21 variants and asthma in Japanese women: rs11650680 polymorphism as potential genetic marker for asthma / Y. Miyake, K. Tanaka, M. Arakawa // *DNA Cell Biol*. – 2014. – Vol. 33. – № 8. – P. 531-536
163. Moffatt, M.F. Liang Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma / M.F. Moffatt, M. L Kabesch // *Nature*. – 2007. – Vol. 448. – P. 470-473
164. National Asthma Education and Prevention Program, Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of Asthma. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and

Blood Institute (US); 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232>, accessed May 20, 2016

165. Ober, C Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery / C. Ober, S. Hoffjan // *Genes Immun* 7. – 2006. – Vol.2. – P. 95-100.

166. Olenec, J. P. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons / J. P. Olenec, W. K. Kim, W. M. Lee // *The Journal Of Allergy And Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 125. – № 5. – P. 1001-1006

167. Papadopoulos, N. G. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and Inter Airways document / N.G. Papadopoulos, P. Xepapadaki, P. Mallia, G. Brusselle // *Allergy*. – May, 2007. – Vol. 62. Issue 5. – P. 457-470

168. Papadopoulos, N. G. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N.G. Papadopoulos, H. Arakawa, K-H. Carlsen, A. Custovic, J. Gern // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 976-997

169. Pescatore, A.M. simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough / A.M. Pescatore, C. M. Dogaru, L. A. Duembgen // *J Allergy Clin Immunol*. – 2014. – Vol. 133. – P. 111-118

170. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention (for Children 5 Years and Yonger), a Guide for Health Care Professionals, 2015; www.ginasthma.jrg

171. Russell, K.F. Glucocorticoids for croup / K.F. Russell, Y. Liang, K. O’Gorman, D.W. Johnson, T.P. Klassen // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – Vol. 19(1). – CD001955

172. Savenije, O.E. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA / O.E. Savenije, R. Granell, D. Caudri // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011

173. Savenije, O.E. Predicting who will have asthma at school age among preschool children / O.E. Savenije, M. Kerkhof, G.H. Koppelman // *J Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 130. – P. 325-331

174. Siegle, J. S. Blocking induction of T helper type 2 responses prevents development of disease in a model of childhood asthma Text / J. S. Siegle, N. Hansbro, C. Dong // *Clinical And Experimental Immunology*. – 2011. – Vol. 165. – № 1. – P. 19-28
175. Simpson, A. Polymorphisms in a disintegrin and metalloproteinase 33 (ADAM33) predict impaired early lung function / A. Simpson, M. Maniatis, F. Jury // *Am Rev Respir Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 172. – P. 55-60
176. Sly, P.D. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children / P.D. Sly, A.L. Boner, B. Bjorksten // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1100-1106
177. Spriestersbach, A. Descriptive Statistics The Specification of Statistical Measures and Their Presentation in Tables and Graphs. Part 7 of a Series on 42 Evaluation of Scientific Publications / A. Spriestersbach, B. Röhrig, J.-B. du Prel et al. // *Dtsch Arztebl Int*. – 2009. – 106. – P. 578-583
178. Statement paper (American Thoracic Society): Standards for the diagnosis and care of patients with COPD // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. — 1995. — Vol. 152. — P. 77-120
179. Tang, C. Modulatory effects of alveolar macrophages on CD4+ T-cell IL-5 responses correlate IL-1, IL-6 and IL-12 prodaction / C. Tang, J. Rolland, C. Ward // *Eur Respir J*. – 1999. – Vol. 14. – P. 106-112
180. Taylor, B. Golding Breast feeding, eczema, asthma, and hayfever / B. Taylor, J. J Wadsworth // *J. Epidemiol. Community Health*. – 1983. – V. 37. – P. 95-99
181. Tamura, M. Members of a novel gene family, Gsdm, are expressed exclusively in the epithelium of the skin and gastrointestinal tract in a highly tissue-specific manner / M. Tamura, S. Tanaka, T. Fujii // *Genomics*. – 2007. – Vol. 89. – № 5. – P. 618-29
182. Tomita, K. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population / K. Tomita, M. Sakashita, T. Hirota // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68. – № 1. – P. 92-100

183. The functional impairment of natural killer cells during influenza virus infection Text. / H. Guo // Immunol. Cell. Biol. 2009. - Sep. 1 (published on line)
184. Verlaan, D.J. Allele-specific chromatin remodeling in the ZPBP2/GSDMB/ORMDL3 locus associated with the risk of asthma and autoimmune disease / D.J. Verlaan, S. Berlivet, G.M. Hunninghake // Am. J. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 85. – № 3. – P. 377-93
185. Welte, T. Cytokine profiles in alveolar macrophages of patients with ILD, CORD and acute pneuvonia / T. Welte, O. Wiesner, D. Reinhold // Ibid. P. – 2018
186. Wu, L.C. Targeting IgE production in mice and humans / L.C.Wu, H. Scheerens // Curr. Opin. Immunol. — 2014. — Vol. 31. — P. 8-15
187. Zhang, Y. Cookson W.O. Genetic and genomic approaches to asthma: new insights for the origins / Y. Zhang, M.F. Moffatt // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2012. – V. 18. – P. 6-13
188. Zihlif, M. Association Between Gasdermin A and Gasdermin B Polymorphisms and Susceptibility to Adult and Childhood Asthma Among Jordanians / M. Zihlif, N.M. Obeidat, N. Zihlif // Genet Test Mol Biomarkers. – 2016. – Vol. 20. – № 3. – P. 143-148