

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

*На правах рукописи*

Савенкова Наталья Дмитриевна

ПРОГНОЗ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С  
БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

доцент

Безрукова Дина Анваровна

АСТРАХАНЬ, 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ .....	12
1.1. История, эпидемиологические аспекты рецидивирующего bronхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей.....	12
1.2. Современное представление о фенотипах бронхообструкции у детей .....	17
1.3. Факторы иммунитета и механизмы иммунорегуляции у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхообструкции .....	24
1.4. Современный взгляд на вопросы прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1. Материалы исследования .....	34
2.2. Методы исследования.....	40
2.2.1. Оценка индекса предрасположенности к астме (API) .....	40
2.2.2. Способ фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции .....	40
2.2.3. Микробиологические методы исследования мазка со слизистой оболочки миндалин и носа .....	41
2.2.4. Исследование цитокинового профиля .....	41
2.2.5. Иммунологические методы исследования .....	42
2.2.6. Статистическая обработка результатов исследований .....	43
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА .....	47
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО И ТРАНЗИТОРНОГО ФЕНОТИПОВ БРОНХООБСТРУКЦИИ.....	58
ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ .....	82
ВЫВОДЫ .....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	147

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Одно из лидирующих мест в структуре хронических заболеваний детского возраста занимает бронхиальная астма (БА). В течение последних трех десятилетий отмечается рост этого заболевания, затрагивая при этом, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не менее 235 миллионов человек во всех странах мира, независимо от уровня их развития, без возрастных, расовых, национальных ограничений [65; 101; 199; 214]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении этой нозологии, приведшие к снижению числа госпитализаций и летальных исходов, с ней связанных, БА остается актуальной медико-социальной и экономической проблемой педиатрии.

Во всем мире около 50% всех детей младшего возраста имеют, по крайней мере, один эпизод синдрома бронхиальной обструкции (СБО) [3; 10; 11; 33; 139], при этом более чем у половины из них (57,5%) эпизоды обструкции рецидивируют, несмотря на это, только у 30-40% из них в более старшем возрасте разовьется бронхиальная астма (БА) [10; 11; 12]. У остальных эпизоды бронхиальной обструкции по истечению 6-летнего возраста не повторятся [35; 139; 208].

Авторы (F. Martinez, J.A Castro-Rodriguez, et al., 2000г.) одного из первых когортных исследований - Tuscon children's respiratory Study (TcrS) впервые классифицировали рецидивирующий бронхообструктивный синдром (РСБО) у детей раннего и дошкольного возраста, разработали индекс предрасположенности к астме (API - Asthma Predictive Index), предложили использовать его для прогноза риска реализации БА [53; 161].

В 90 годах проведены широкомасштабные исследования по изучению фенотипов бронхообструкции у детей раннего и дошкольного возраста в Германии, Великобритании, Швеции и других странах [180], с целью идентификации детей соответствующего возрастного диапазона с повышенным

риском реализации БА в школьном возрасте и дальнейшего изучения wheeze – фенотипов. Представленные научные данные о гетерогенности и возрастной эволюции СБО у детей, изменили представление о сущности заболевания, легли в основу классификации [82]. Вопросы фенотипирования бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста изложены в Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (GINA), пересмотренные в 2014г. и в последующие годы [41; 121; 139].

В настоящее время во всем мире изучение фенотипов бронхообструкции у детей раннего и дошкольного возраста остается предметом большого научного интереса. Идентификация фенотипов необходима для лучшего понимания этиопатофизиологических, в том числе, эпигенетических механизмов заболевания, определения предикторов и прогнозирования риска развития БА.

#### Степень разработанности темы исследования

В современном представлении, развитие БА у детей раннего возраста обусловлено взаимосвязью между генетическими и экологическими факторами в критические возрастные периоды созревания иммунной системы [202]. Исследователями были определены некоторые предикторы рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей, но с учетом мультифакторности заболевания, лежащей в основе гетерогенности патогенетических механизмов формирования БА, значимость отдельных факторов и их комбинация, требуют дальнейшего изучения [125].

Несмотря на повышенный интерес авторов к вопросам прогнозирования риска развития БА, в настоящее время нет валидной модели прогноза исхода заболевания у детей с низким индексом предрасположенности к астме. Исследование показателей иммунитета и регуляторных цитокинов, факторов риска фенотипов бронхообструкции, представляется важным и перспективным для понимания этиопатогенетических механизмов развития заболевания, прогноза исходов РСБО, новых подходов к терапии.

## Цель исследования

Разработать прогностическую модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API с учетом верификации фенотипов бронхообструкции.

## Задачи исследования

1. Изучить клинико-anamнестические, лабораторные данные рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

2. Верифицировать по результатам шестилетнего катамнестического исследования фенотипы бронхообструкции на основании анализа клинико-anamнестических, иммунорегуляторных факторов и возрастной эволюции клинических симптомов у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным индексом предрасположенности к астме – API.

3. Оценить клинико-прогностическое значение факторов риска для фенотипов бронхообструкции у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

4. Разработать прогностическую модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

## Научная новизна исследования

На основании пролонгированного шестилетнего катамнестического анализа у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API верифицированы транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструкции с выделением частоты

встречаемости, клинико-патогенетических особенностей и оценкой клинико-прогностического значения факторов риска.

Выявлены изменения иммунного статуса пациентов с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным индексом предрасположенности к астме – API, трансформирующегося в бронхиальную астму, которые представляют новый «портрет» этих детей.

Разработана новая прогностическая модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным индексом предрасположенности к астме – API, используя статистический метод логистического регрессионного анализа. Применение логистического регрессионного анализа позволило выявить факторы риска развития БА у детей с бронхообструктивным синдромом и исходно низким API.

Новизна подтверждена патентом на изобретение: Пат. 2676477 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, О. В. Рубальский, С. А. Голубкина, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. - № 2018124076; заявл. 02.07.2018; опубл. 29.12.2018. Бюл. № 1.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования, их анализ уточняют имеющиеся представления о патогенетических механизмах рецидивирования бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста с исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

Комплексный анализ клинико-anamнестических данных, иммунологических и гематологических показателей позволит идентифицировать фенотипы бронхообструкции у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API и

прогнозировать течение и исход заболевания, персонифицировать профилактику бронхиальной астмы.

5. Определение концентрации IL-4 и IL-8 в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительных прогностических критериев риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

### Методология и методы исследования

Проведено проспективное, когортное, контролируемое исследование.

*Предмет исследования:* рецидивирующий бронхообструктивный синдром.

*Объект исследования:* дети в возрасте от 1 года до 6 лет с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом.

Участниками исследования стали 257 пациентов, интересующего нас возрастного диапазона, госпитализированных в педиатрическое и пульмонологическое отделения ГБУЗ АО «ДГКБ №2» в 2011г., с бронхообструктивным синдромом

*Исследование состояло из четырех этапов:*

*Первый этап* - сбор жалоб, анамнестических сведений, объективных данных и проведение клинико-лабораторного и инструментального исследования детей раннего и дошкольного возраста с бронхообструктивным синдромом. Верификация диагноза.

*Второй этап* – шестилетний катамнез исследовательской группы. Идентификация фенотипов бронхообструкции с учетом возрастной эволюции клинических симптомов, путем выкопировки данных из первичной медицинской документации (амбулаторных карт ф.112/у и ф.025/у).

*Третий этап* – сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик фенотипов бронхообструкции. Выявление факторов риска и диагностических маркеров фенотипов бронхообструкции у детей

6. *Четвертый этап* - создание прогностической модели риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

#### Основные положения диссертации, выносимые на защиту

Дети раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции, отличаются по клинико-anamnestическим, иммунологическим, гематологическим критериям и особенностям цитокинового ответа. Достоверные различия позволяют на раннем этапе идентифицировать фенотипы бронхообструкции, прогнозировать исход заболевания.

Различия цитокинового ответа у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции у детей лежат в основе патогенетических механизмов формирования воспаления в дыхательных путях. У детей с персистирующим фенотипом иммунный ответ характеризуется экспрессией как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов, принимающих участие в формировании воспалительных реакций. У детей с транзиторным фенотипом иммунный ответ более мягкий, отличается умеренной активностью изучаемых цитокинов. Таким образом, биомаркеры (IL-4, IL-6, IL8) отражающие дисбаланс врожденного и адаптивного иммунного ответа, позволяют идентифицировать детей с высоким риском реализации бронхиальной астмы, и персонализировано подойти к вопросам реабилитации.

#### Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным количественным и качественным анализом результатов исследования, использование в анализе современных методов статистической обработки данных.



Научно-исследовательская работа проведена в рамках комплексной НИР кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГОУ ВПО АГМА РЗ «Прогнозирование и профилактика заболеваний у детей» (Аннотация к регистрационной карте 339.01).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 014.01.08 – «Педиатрия».

Основные положения исследовательской работы доложены на научно-практической конференции сотрудников АГМА и врачей Астраханской области «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 2010 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Казань, 20-22 сентября 2011г.), XV Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 14-17 февраля 2011 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Воронцовские чтения» (Санкт Петербург - 1-2 марта 2013 г.), Международной научной конференции (Москва, 2013 г.), Международной научно-практической конференции. Фундаментальные и прикладные науки сегодня (Москва, 25-26 июля 2013г.), Международной научно-практической конференции (Ижевск, 4 ноября 2016г.), Международной научно-практической конференции (Ижевск, 4 марта 2017г.), II Международной конференция Прикаспийских государств (Астрахань, 5-6 октября 2017 г.), Межрегиональной научно-практической конференции VII Апрельские чтения памяти профессора М. В. Пиккель (Архангельск, 3 апреля 2018 г.), III Международной конференция Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (Астрахань, 3-5 октября 2018г.), Международная научно-практическая конференция «Теория и практика модернизации научной деятельности» (Тюмень, 04.12.2019 г.), заседании проблемной комиссии (протокол № 11 от 09.02.2012г.), Ученого совета педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 3 от 23.02.2012 г.).

## Внедрение результатов исследования

Результаты проведенных исследований внедрены в работу ГБУЗ АО «ОДКБ им.Н.Н.Силищевой», ГКУЗ АО «СДР «Капелька», используются в учебном процессе кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Личный вклад автора

Автор принял личное участие на всех этапах проведения диссертационной работы: организация исследования, отбор пациентов, сбор анамнестических сведений, оценка клинических и объективных данных, частичное выполнение клинических и лабораторных исследований, работа с первичной медицинской документацией, формирование базы данных, с последующей статистической обработкой полученного материала и обобщением полученных результатов в публикациях.

## Публикации

По результатам диссертации опубликовано 21 научная работа, из них 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки РФ, 1 патент на изобретение.

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста. Работа включает следующие разделы: введение, глава «обзор литературны», глава «материалы и методы исследования», 3 главы собственных результатов

исследования, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации. Список литературы включает 221 источник, из них 65 отечественных и 156 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицей и 22 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

### 1.1. История, эпидемиологические аспекты рецидивирующего бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей

В современном контексте БА - это гетерогенное заболевание, демонстрирующее вариабельность клинических проявлений в различные возрастные периоды, в основе которого лежит хроническое воспаление дыхательных путей [41; 121; 122]. Признание гетерогенности БА привело к появлению понятия фенотипов заболевания. Термин «фенотип» используется для описания клинической характеристики заболевания, т.е. фенотипических особенностей, которые могут включать клинические, биохимические, иммунологические и другие измеряемые параметры, любых наблюдаемых свойств или признаков организма, при этом фенотипы проявляются в результате взаимодействия между генотипом и влиянием окружающей среды [130].

По имеющимся данным, БА из 70–80% случаев дебютирует в раннем детском возрасте [41; 47; 65].

По инициативе М. Asher в 90 годах прошлого столетия стартовало международное эпидемиологическое исследование, по изучению распространенности симптомов БА у детей 6-7 и 13-14 летнего возраста, получившее название: «Международное исследование астмы и аллергии у детей», в англоязычной версии – «International Study of Asthma and Allergies in Childhood» (ISAAC). В исследовании приняли участие 91 центр из 38 стран мира, охватив 257 800 детей 6-7 летнего возраста. В заключительном этапе исследования ISAAC, проведенного в начале нового столетия (с 2001 по 2003), приняли участие 193 404 детей в возрасте 6-7 лет из 66 центров 37 стран мира. Результаты исследования показали, что в различных странах могут быть свои особенности распространенности свистящего дыхания, связанные с влиянием различных факторов внешней среды. Наиболее высокая распространенность СБО отмечалась

в Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и Ирландии, в странах Северной, Центральной и Южной Америки. Самые низкие показатели распространенности выявлены в центрах Восточной Европы, в Албании, Греции, Китае, Тайване, Узбекистане, Индии, Индонезии и Эфиопии. По результатам III этапа исследованная общая распространенность СБО у детей из стран-участниц составила 11,6%, при этом, в динамике, установлено увеличение частоты встречаемости симптомов в Латинской и Северной Америке, Африке, Северной, Восточной и Западной Европе и уменьшением в Океании [5; 67; 71; 206].

В Австралии анализируемая когорта, состояла из 8753 детей в возрасте от 5 до 12 лет, распространенность симптомов бронхообструкции у исследуемых составила 19,5%, диагноз БА верифицирован у 17,1% детей [76].

В России исследования выполнены в 17 региональных центрах. На I фазе исследования ISAAC приняли участие 39 056 детей в возрасте 7–8 лет из 13 региональных центров России. Выявлена вариабельность распространенности симптомов БА в регионах страны в диапазоне от 5,0% до 11,1%. Самая высокая распространенность выявлена в Новосибирске (11,1%), Владивостоке (10,1%) и горных районах Дагестана (10,8%) [5]. В России III этап исследования ISAAC выполнен лишь в одном центре (Новосибирск), по результатам которых за шестилетний период наблюдения отмечается снижение распространенности свистящего дыхания у детей в возрасте 7-8 лет с 11,1% до 10,8% в этом регионе [5].

Бронхообструктивный синдром (wheezing) - универсальный симптомокомплексом как для БА, так и для обструктивного бронхита, с такими общими клиническими проявлениями, как: одышка, дистантные хрипы, кашель сухой, приступообразным, или влажный с отхождением различного количества мокроты и характерной аускультативной картиной в легких, но изолированно от других диагностических критериев он не может быть достоверно дифференциально значимым для этих нозологий [180]. Так, по данным эпидемиологического исследования, проведенного в Швейцарии только 2,9% всех детей в общей популяции, имеют типичную для БА комбинацию: наследственную

предрасположенность, атопию и гиперчувствительность бронхов [215]. На практике, нередко, диагноз БА можно поставить только в процессе длительного катамнестического наблюдения, проведения дифференциальной диагностики и оценки реакции ребенка на бронхолитическое и/или противовоспалительное лечение [10].

Высокая частота встречаемости СБО у детей раннего возраста обусловлена возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторной и иммунной систем (гиперплазия железистой ткани, относительная узость дыхательных путей, недостаточно развитая гладкая мускулатура, несовершенная коллатеральная вентиляция, недостаточность местного иммунитета, особенность строения диафрагмы, обильная васкуляризация трахеобронхиального дерева, податливость хрящей и ригидность грудной клетки, меньшая эластичность легочной ткани) [41; 37; 53]. По литературным данным, интенсивные процессы роста и дифференцировки элементов легочной ткани приходятся на первые годы жизни ребенка, завершается морфогенез к 6–7 годам [12; 50]. На протяжении раннего и дошкольного возраста происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены с превалированием Th2-пути ответа, свойственного детям раннего возраста, на Th1-ответ - типичный для инфекционного процесса у взрослых. В этом возрастном диапазоне в процессе становления находится и биоценоз верхних дыхательных путей, который нестабилен, полиморфен, зависит от окружающей среды, и меняется с возрастом ребенка, приближаясь к таковому как у взрослого человека только к 5–8-летнему возрасту [50]. Возрастные особенности иммунной системы организма ребенка являются факторами, обуславливающими более высокую чувствительность детей раннего и дошкольного возраста к инфекциям [33; 50; 52; 55]. Повторные эпизоды СБО (более 3 эпизодов), инициируемые острой респираторной инфекцией, как правило, способствуют формированию хронического воспаления и бронхиальной гиперреактивности, определяя возможность реализации БА у детей с генетической предрасположенностью [41; 48]. Поэтому поиск причинно-

следственных факторов, влияющих на развитие БА, сфокусирован на ранней жизни.

В проспективном исследовании TcrS, наблюдая когорту (n=1246) с рождения до 22 лет, авторы выделили 51,8% детей, имеющих эпизоды СБО в анамнезе, без реализации БА в будущем, а также 25,8% исследуемых, достигших возраста 22 лет с верифицированным диагнозом БА, у которых в детстве никогда не отмечался СБО [197; 206]. Это было одно из первых исследований, по изучению свистящего дыхания - wheezing у детей раннего и дошкольного возраста, лежащего в основе понимания фенотипов бронхообструкции. В последующем было разработано международное сотрудничество в области Всемирной астмы - World Asthma Phenotypes (WASP) для более детального изучения wheezing – фенотипов [172].

По данным эпидемиологического исследования «Механизмы развития аллергии» - Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL), проведенного в восьми Европейских странах (Великобритании, Германии, Испании, Италии, Греция, Швеции, Франции, Нидерланды), в котором приняли участие 26 663 ребенка в возрасте от года до 4 лет, бронхообструктивный синдрома (wheeze) наиболее распространен в Испании, Италии и Швеции, реже встречается в Германии, Франции и Греции. Показатели варьировали от 9,82% в Греции и до 55,37% в Испании. Самая высокая распространенность БА у детей в возрасте 4 лет выявлена в Англии, Швеции и Франции, а самая низкая - в Германии и Испании, показатели варьировали от 1,72% в Германии и до 13,48% в Англии [172; 206].

В проведенном в США исследовании, приняли участие 372 ребенка в возрасте от года до 5 лет, из них у 128 (34,4%) верифицирован транзиторный фенотип -Tw (Transient wheeze), у 175 (47,0%) СБО не отмечалось [187].

В Австралии (2001-2006гг.) было проведено большое популяционное эпидемиологическое исследование, в которое были включены 20893 ребенка в возрасте от 4 до 6 лет из 2 регионов (Бельмонт и Мельбурн), в которых

распространенность СБО индуцированного вирусными инфекциями (Episodic viral wheeze, Evw) среди участников составила 21,9% [175].

В Китае период с 2012 по 2014 годы проведены исследования проведенны ряд исследований, в период с 2012 по 2014 года, позволившие оценить распространенность симптомов БА у детей раннего и дошкольного возраста, и определить возрастные различия встречаемости СБО. Так, результаты эпидемиологического исследования китайских авторов выявили преобладание распространенности СБО у детей в возрасте 3-6 лет - 3,58%, по сравнению с детьми раннего возраста (в возрасте от 0 до 2 лет), у которых распространенность составила 1,91%, и детей школьного возраста (в возрасте 7–14 лет) - 1,89% [128; 219].

В своей работе A.J. Henderson et al., исследуя когорту детей (n=12303) с рождения до 7 лет - Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), на основании данных дебюта заболевания и возрастной эволюции симптомов, идентифицировали 6 фенотипов СБО:

1. Фенотип, характеризующийся очень редкими случаями СБО (never/infrequent wheeze, NIZw), распространенность его составила 68 % [53; 122; 183].
2. Транзиторный ранний фенотип бронхообструкции Tew (Transient early wheeze), идентифицирован у 10% исследуемых детей [53; 122; 131; 185].
3. Длительный ранний фенотип бронхообструкции - Prolonged early wheeze (Pew), встречается у 8% исследуемых [122; 131; 183; 185].
4. Персистирующий фенотип бронхообструкции (Persistent wheeze, Pw), составил 7% от всех анализируемых фенотипов [111; 122; 183; 192].
5. Фенотип бронхообструкции с поздним началом (Late-onset wheeze, Lw), верифицирован у 5% исследуемых детей [122; 131; 185].
6. Фенотип бронхообструкции с промежуточным началом (Intermediate-onset wheeze, Imw), который в структуре фенотипов составляет 2% [54; 122; 131; 185].



Полученные противоречивые результаты распространенности СБО и БА в изучаемых когортах могут быть связаны с отсутствием валидных диагностических критериев для верификации БА у детей раннего возраста, и единой международной классификации фенотипов бронхообструкции [41; 121; 206].

Таким образом определять наиболее значимые факторы риска развития РСБО, иметь возможность управлять ими, прогнозировать риск трансформация РСБО в БА и подбирать персонализированное лечение, стало важной задачей для исследователей.

## 1.2. Современное представление о фенотипах бронхообструкции у детей

Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста, в настоящее время, остается одной из актуальных проблем педиатрии, и вызывает повышенный клинический и научный интерес у многих исследователей во всем мире.

Большинство работ направлены на идентификацию фенотипов бронхообструкции, в основе которых лежат различные патогенетические механизмы, обуславливающие различные терапевтические подходы, мониторинг, прогноз реализации БА в школьном возрасте [157].

Одна из первых научных работ по определению фенотипов бронхообструкции была проведена в США (TcrS), в 1980-1986гг. В ходе исследования, на основании возрастной эволюции, патогенетических особенностей, характерных триггеров СБО и исходов заболевания было выделено 3 фенотипа СБО: транзиторный Tw (Transient wheeze), персистирующий Pw (Persistent wheeze) и атопический Paw (Persistent allergic wheeze) фенотипы бронхообструкции [10; 54; 91; 183; 215]. Предполагалось, что Tw наблюдается у детей первых 2–3 лет жизни, которые имеют различные изменения легочной функции с рождения, является преимущественно вирус-индуцированным фенотипом, имеет благоприятный исход заболевания, но не исключается его

трансформация со временем в персистирующий либо атопический фенотипы бронхообструкции. Р<sub>w</sub> возникает у детей более старшего возраста, с неизменной функцией легких, триггерами СБО являются преимущественно вирусные инфекции, но по мере взросления маркеры атопии становятся все более важными предикторами рецидивирования СБО, с последующим возможным формированием воспаления респираторного тракта, сопровождающегося гиперреактивностью дыхательных путей и высоким риском реализации БА. Напротив, дети с Р<sub>aw</sub> имеют отягощенный наследственный анамнез, у них проявления атопии манифестируют уже в раннем возрасте, имеют высокий риск трансформации в БА [10; 11; 215]. Изучению этого фенотипа СБО посвящено международное исследование MeDALL [70].

В 1995 году F. Martinez et al., впервые представили классификацию фенотипов бронхообструкции у детей первых шести лет жизни, основываясь на возрастной эволюции СБО, авторы выделили переходный (транзиторный) фенотип бронхообструкции (Т<sub>w</sub>), с благоприятным исходом заболевания, при котором СБО по истечению 6 лет не повторяется; персистирующий фенотип (Р<sub>w</sub>), и СБО с поздним началом (late wheeze, l<sub>w</sub>), при котором РСБО дебютирует у детей старше 3-х летнего возраста [10; 11; 12; 41; 81; 172; 183; 193; 215]. Однако выделение этих фенотипов ненадежно в клинических ситуациях, их идентификация возможна при ретроспективном исследовании, клиническая значимость представленных фенотипов СБО остается предметом активного изучения [11; 12; 41].

Авторами многочисленных исследовательских работ, проведенных в Германии, Великобритании, Швеции, Испании, Норвегии и других странах по изучению фенотипов бронхообструкции у детей раннего и дошкольного возраста в конце прошлого столетия, показано, значительная их гетерогенность [180]. Встречаясь преимущественно у детей раннего и дошкольного возраста, СБО имеет характерные гендерные особенности (преобладание лиц мужского пола в исследуемых когортах). По мере взросления ребенка его распространенность уменьшается, при этом изменяются и его гендерные характеристики (девиация в

сторону лиц женского пола). Доказано, что фенотипические различия СБО определяются предикторными факторами риска развития заболевания, которые могут значительно варьировать и эпигенетически трансформироваться у ребенка по мере взросления, с учетом множества взаимодействий между генетическими факторами и окружающей средой, функционального состояния бронхолегочной системы, аллергической сенсебилизации, частой встречаемости вирусных инфекций в раннем возрасте, генетического полиморфизма и экспрессии генов [11; 41; 81; 170; 183; 196].

Целевая группа по изучению фенотипов астмы, сотрудничая с Национальным институтом сердца, легких и крови США (NHLBI), Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний, Американской академией аллергии, астмы и иммунологии (AAAAI), ERS и ATS, предложила фенотипировать БА в соответствии с сенсебилизацией к аллергенам, возрастным дебютом заболевания, взаимосвязью с коморбидными состояниями (физической нагрузкой, ожирением, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью), характером воспаления дыхательных путей. Классификация предусматривала градацию на 3 категории (астма, индуцированная триггером (Trigger-induced asthma), клиническая презентация астмы (Clinical presentation of asthma), воспалительные маркеры астмы (Inflammatory markers of asthma)) и 9 фенотипов. В представленной классификации фенотип бронхообструкции у детей раннего возраста отнесен к категории Clinical presentation of asthma, определен как преастматический фенотип БА (Pre-asthma wheezing in infants), имеющий 2 эндотипа: эпизодическое (вирусное) свистящее дыхание (Episodic (viral) wheeze) и свистящее дыхание с несколькими пусковыми механизмами (Multi-trigger wheeze) [139].

В 2008 году целевая группа ERS пересмотрела ранее предложенную классификацию фенотипов бронхообструкции, основанную на возрастной эволюции СБО, предложила выделять фенотипы СБО у детей раннего и дошкольного возраста, с учетом триггерных факторов: эпизодический (вирусный) - EVW, когда СБО возникает на фоне инфекции верхних дыхательных путей, с

отсутствием симптомов между эпизодами, имеющий благоприятный прогноз заболевания и мультитриггерный СБО - MTW, триггерами которого могут быть не только вирусные инфекции, но и табачный дым, аллергены, аэрозоли, плач, смех, физическая нагрузка, имеющий симптомы как во время обострения, так и между эпизодами, с возможным исходом в БА [10; 11; 12; 14; 34; 35; 41; 42; 53; 54; 81; 108; 130; 183; 215].

Однако предложенная классификация не учитывала тяжесть и частоту эпизодов обструкции, определяющих необходимость ежедневного приема контролирующей (противовоспалительной) терапии, наследственную предрасположенность к атопии, наличие аллергических коморбидных заболеваний (экзема, АР, пищевая аллергия), необходимых в клинической практике для мониторинга, эффективности проводимой терапии, прогноза исхода заболевания. Было показано, что уже в течение года изучаемые фенотипы значительно изменяют свою характеристику. Поэтому в 2014 г. ERS признало, что нет четких фенотипических различий между Evw и mTw, как предполагалось ранее, а скорее всего они являются различной степенью тяжести одного и того же заболевания [11; 41; 81; 80; 108; 183; 202; 184].

В настоящее время разработано международное сотрудничество, по изучению фенотипов астмы - WASP для более детального изучения и характеристики фенотипов бронхообструкции у детей. Исследование началось в 2016 году и проводится в пяти центрах: в Великобритании, Новой Зеландии, Бразилии, Эквадоре и Уганде, целью которых является выявление демографических, этиопатогенетических, клинических, возрастных фенотипических особенностей и идентификация стабильных фенотипов [172]. Используя в своей работе новые биостатистические многомерные методики (биоинформатика) для интеграции данных из разных источников и уровней, такие как кластерный, факторный анализ и анализ скрытых классов, верифицированы фенотипы бронхообструкции в разных популяциях. В рамках продольного исследования родителей и детей Avon (ALSPAC), проводимого в Великобритании, динамически оценивая клинические критерии с рождения до 7

лет (в последующем катамнез составит 20 лет) у детей раннего и дошкольного возраста было выделено 6 наиболее стабильных фенотипов бронхообструкции:

никогда / редкие эпизоды СБО (NIZw). К этому фенотипу относятся дети, у которых никогда не отмечалось СБО, либо отмечалось не более трех эпизодов в первые 3 года жизни. Дебют заболевания приходится на 6 месяцев жизни, дети имеют благоприятный исход заболевания [54; 111; 122; 151; 183; 192; 201];

транзиторные ранние СБО (Tew), первые эпизоды СБО регистрируются на 1 году жизни, несмотря на то, что отмечается благоприятный исход заболевания, имеются указания на то, что в 10% случаев реализуется в БА в возрасте 6-8 лет и в 15% в возрасте 11-13 лет. [54; 122; 131; 171; 185];

продолгованные (длительные) ранние СБО (Pew); характеризуется стартом заболевания после 1 года жизни [122; 131; 183; 185];

СБО с промежуточным началом (Imw), дебютирует у детей редкими СБО в возрасте 1,5 лет, с постоянным медленным ростом частоты эпизодов СБО к 3 годам жизни [122; 131; 183; 185];

СБО с поздним началом; характеризуется дебютом заболевания у детей старше 4 лет [122; 131; 183; 185];

персистирующий СБО (Pw), первые эпизоды СБО регистрируются у детей на первом году жизни [111; 122; 131; 192].

Методики биоинформатики были воспроизведены в других независимых когортах, таких как Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) в Нидерландах, во Франции - PARIS, Southampton Women's Survey (SWS) в Саутгемптоне (Великобритании), Protection against Allergy Study in Rural Environments (PASTURE) - когорта детей из сельской местности в пяти европейских странах: Австрии, Финляндии, Франции, Германии и Швейцария, с последующей верификацией идентичных фенотипов бронхообструкции [83; 102; 108; 130; 183; 201; 206]. Дальнейшее исследование было направлено на изучение факторов рисков, генетических ассоциаций, клинических, иммунологических биомаркеров, возрастных трендов эволюции клинических симптомов, с

последующим прогнозом риска развития БА характерных для того или иного фенотипа бронхообструкции.

Интерес вызывает работа O.E. Savenije, J. Henderson et al., определивших возрастные тренды распространенности фенотипов бронхообструкции у детей с рождения до 7 летнего возраста [122; 169; 185]. Авторы выделили при этом 3 фенотипа бронхообструкции, при которых в изучаемом возрастном интервале времени эпизоды СБО не возникают, либо носят спорадический характер, такие как: never/infrequent wheeze – фенотип, распространенность которого составляет 10% у детей 6 месяцев жизни, крайне редко регистрируется у детей 3 лет; транзиторный ранний фенотип (Tew) - распространенность которого достигает своего максимального значения к 1,5 года жизни (50 - 60% случаев), снижаясь до низкого уровня после 3,5 лет; prolonged early wheeze (Pew), характеризуется пиковой распространенностью (65%) после 2,5 лет, с максимальным снижением распространенности к 6 годам. Эти исследователи отметили также 3 фенотипа с высоким риском реализации БА, с сохраняющимися эпизодами СБО в подростковом возрасте: фенотип с промежуточным началом СБО (Imw), который дебютирует после 1 года жизни, характеризуется быстрым ростом частоты встречаемости, с пиком заболеваемости в 4,5 года жизни и сохранением высокой частоты встречаемости в 7 лет; фенотип с поздним началом (Lw), распространенность составляет 20% у детей 3,5 лет, пик заболеваемости приходится к 6 годам; персистирующий фенотип (Pw), отличается высокой распространенностью (65%) у детей в течение первых 6 месяцев жизни, с сохранением высокой частоты встречаемости у детей школьного возраста.

В своих работах L. Duijts et al., выявили, что для СБО с промежуточным и поздним началом свойственны наиболее сильные ассоциации с атопией, гиперреактивностью дыхательных путей и формированием эозинофильного воспаления дыхательных путей, снижением функции легких к 13-14 годам жизни [102; 111]. Интересен тот факт, что у детей с пролонгированным и персистирующим фенотипом бронхообструкции отмечается снижение функции легких в дошкольном возрасте, и прогрессирование этого процесса в

подростковом. Исследователи нашли подтверждение формирования эозинофильного воспаления в бронхах у детей с транзиторным фенотипом СБО, при сохранении рецидивов СБО после 1,5 летнего возраста [102]. В других работах показано, что при транзиторном фенотипе бронхообструкции в более старшем возрасте отмечается снижение функции легких, и под влиянием экологических, социальных факторов с высокой вероятностью может реализоваться в хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [123; 193].

Исследователями предпринимаются попытки классифицировать фенотипы бронхообструкции на основании идентификации воспалительного инфильтрата в образцах дыхательных путей, по аналогии проведенного исследования J.L. Simpson et al., которые классифицировали БА у взрослых на эозинофильный, нейтрофильный, смешанный гранулоцитарный, малогранулоцитарный фенотипы, с работой L. Fleming et al., которые выделили у детей с БА следующие фенотипы эозинофильный/атопический фенотип и неэозинофильный/неатопический фенотип [115; 189].

Muriel Le Bourgeois et al, в своем исследовании определили профиль клеток БАЛ у детей с тяжелыми эпизодами СБО в возрасте от 4 до 32 месяцев жизни, и выявили у них преимущественно нейтрофильный тип воспаления дыхательных путей, который классически связан с ХОБЛ у взрослых [115, 151, 172]. Stevenson E.C. et al., исследуя детей с atopической БА и детей с вирусиндуцированными бронхообструкциями в период ремиссии выделили эозинофильный тип воспаления дыхательных путей у детей с БА, в отличие от детей с Ewv, что свидетельствует о различных патофизиологических механизмах, лежащих в основе этих двух заболеваний [172, 198].

Принимая во внимание, ограничение возможности использовать инвазивные методы исследования (бронхоскопия) у детей раннего возраста для типирования воспалительного процесса в дыхательных путях, были предложены другие менее инвазивные методы, такие как исследование индуцированной мокроты и биомаркеров в крови, моче и конденсате выдыхаемого воздуха [130].

Анализируя литературные источники, становится очевидным, что полученные в отдельных исследовательских работах разрозненные данные привели к созданию единой платформы для обмена, обсуждения и интерпретации полученных результатов в рамках международного сотрудничества в области WASP, с целью идентификации стабильных фенотипов бронхообструкции, определения возрастных траекторий развития иммунной системы и восприимчивости к респираторным инфекциям, для лучшего понимания причинно-следственных механизмов развития заболевания, и возможности использования полученных данных в персонифицированной стратегии профилактики и управления БА [172].

### 1.3. Факторы иммунитета и механизмы иммунорегуляции у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхообструкции

Понимание множества путей взаимодействия различных клеток и медиаторов воспаления, участвующих в иницировании воспалительного процесса дыхательных путей, привело к признанию гетерогенности БА, что нацелило исследователей в таких международных проектах как «Объективные биомаркеры для прогнозирования результатов респираторных заболеваний» (U-BIOPRED) и «Эндотипирование болезней дыхательных путей для персонализированной терапии» (ADEPT) на поиск диагностических, прогностических, предиктивных биомаркеров [34; 139].

Известно, что иммунный ответ 1-го и 2-го типов реализует различные иммунные эффекты, которые в основном регулируются субпопуляциями CD4 T-клеток, известных как T-хелперы 1 (Th1) и T-хелперы 2 (Th2) клетки. Th1-лимфоциты через интерлейкин-2 (IL-2), интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и лимфотоксин- $\alpha$  (Lymphotoxin- $\alpha$  (LT- $\alpha$ )) стимулируют иммунный ответ 1-го типа, характеризующийся выраженной фагоцитарной активностью. В свою очередь, иммунный ответ 2-го типа, опосредуется эозинофилами, тучными клетками, базофилами, Th2-лимфоцитами, врожденными лимфоидными клетками 2-й



группы (Innate Lymphoid Cells (ILC2s)) и IgE-продуцирующими В-клетками, через провоспалительные цитокины интерлейкин 4 (IL-4), интерлейкин 5 (IL-5), интерлейкин 9 (IL-9) и интерлейкин 13 (IL-13), инициируют образование иммуноглобулина Е (IgE) в начале каскада воспалительных реакций дыхательных путей и повышение уровня эозинофилов [39; 75; 114; 139; 163; 172]. При альтернативном пути воспаления в эпителии дыхательных путей интерлейкины IL-25, IL-33 и тимус-стромальный лимфопоэтин (Thymic stromal lymphopoietin (TSLP)), активируют ILC2s клетки, продуцирующие IL-5 и IL-13, которые способствуют повышению уровня эозинофилов в бронхах, что приводит к каскаду следующих событий: гиперчувствительности к аэроаллергенам, активации эпителиальных клеток дыхательных путей и освобождение хемоаттрактантов, обеспечивающих приток эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов, базофилов и моноцитов/макрофагов), способных оказывать повреждающее действие на ткани, приводя к ремоделированию эпителия и субэпителиального матрикса бронхиального дерева [39; 75; 114; 137; 139; 159; 163].

Интерес вызывает исследование Infant Immune Study (IIS), изучающее созревание иммунной системы и ее связь с развитием БА и аллергических заболеваний у детей. Участниками стали здоровые новорожденные (n=363), у которых исследовали интерлейкины (IL-4, IL-5, IL-13 и IFN- $\gamma$ ) и общий Ig E в пуповинной крови, с динамическим мониторингом цитокинов в периферической крови в возрасте 3 месяцев и 1 года жизни, а общего Ig E в год и в 5 лет жизни. В ходе 5 летнего катамнестического наблюдения оценивали наличие астмоподобных симптомов у исследуемых. Выявлено, что выработка всех анализируемых цитокинов значительно увеличилась с возрастом от двух до десяти раз за 1 год наблюдения. Уровень IL-4, оцененный в возрасте 3 месяцев жизни достоверно предсказывал последующее увеличение уровня общего Ig E у детей в возрасте 5 лет с БА. Анализ уровня цитокинов Th2-клеток, таких как IL-4 и IL-5 через 12 месяцев показал еще более сильные ассоциации с увеличением общего IgE в 5 лет жизни [181].

Относительно недавно БА у детей рассматривалась исключительно как аллергическое заболевание, ключевую роль запускающего каскад иммунологических реакций по Th2-зависимому иммунному ответу принадлежала аллергенам, инициирующих эозинофильный тип воспаления дыхательных путей [8; 39; 75; 114; 139; 148]. В настоящее время это предположение подвергается сомнению и опровергается, в связи, с чем растет интерес исследователей к изучению альтернативных воспалительных и невоспалительных механизмов развития БА [75; 114; 139; 172; 148]. В одном из исследований, изучая клеточный состав индуцированной мокроты у подростков с БА, авторы определили, что в 54% случаев БА связана с неэозинофильным воспалением дыхательных путей [84; 115; 172]. Считается, что в инициации нейтрофильного воспаления дыхательных путей при БА принимают участие эндотоксины, оксидные поллютанты (озон, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>), поллютанты макрочастиц (дизельные выхлопы), вирусная и бактериальная инфекция, способные активизировать врожденные иммунные механизмы (включая Toll-подобные рецепторы и CD14). Далее, через интерлейкин-8 (IL-8) происходит рекрутирование нейтрофилов в дыхательные пути, с последующей инициацией цитокиновой системой каскада иммунологических реакций, приводящих к выбросу новых медиаторов и миграции клеток в очаг воспаления, преобразуя тем самым «замкнутый круг», что способствует повышению гиперчувствительности дыхательных путей [3; 31; 32; 33; 39; 84; 105; 115; 136; 172].

В исследовании по изучению астмы (ADEM), проведенному в Нидерландах приняли участие 258 детей дошкольного возраста (возрастная группа 1,9-4,5 года) фенотипированных с учетом частоты эпизодов СБО на 3 группы: здоровые дети, дети с редкими эпизодами СБО (не более 3 эпизодов), дети с повторяющимися эпизодами СБО (более 3 эпизодов СБО), у которых определяли следующий спектр цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13 [146]. У детей с повторяющимися СБО выявлено повышение уровня IL-8, указывающее на нейтрофильное воспаление, и повышение уровня ИЛ-5, потенцирующего эозинофилию. Таким образом, авторы исследования делают вывод, что в

этиопатогенезе персистирования СБО у детей раннего и дошкольного возраста принимают участие несколько механизмов иммунного ответа [209].

В современной интерпретации произошла переоценка значимости отдельных этиологических факторов в формировании рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции. Не подвергается сомнению тот факт, что формирование БА возможно у детей с атопией и наследственной предрасположенностью, но причины развития БА у детей, не имеющих этих факторов риска менее понятны и наиболее обсуждаемые [75; 114; 133; 139; 144; 148; 155; 172; 190; 203]. Решение этой задачи лежит в изучение взаимодействия врожденного, адаптивного иммунитета и их цитокиновой регуляции [148].

В настоящее время существует единое мнение о лидирующей роли инфекции в развитии СБО у детей раннего возраста и возможным риском реализации БА в более старшем возрасте [32; 33; 148; 138]. Имеются убедительные доказательства того, что инфицирование детей в раннем возрасте респираторно-синцитиальным вирусом (Respiratory syncytial virus - RSV) и риновирусом (Human rhinovirus - HRV) является фактором риска развития БА в возрасте 7, 13 и 18 лет [11; 12; 13; 32; 33; 216]. В других работах сообщается, что независимым фактором риска развития БА в школьном возрасте является инфицирование метапневмовирусом (Human Metapneumo virus - hMPV) в младенчестве [11; 12; 13; 32; 33; 117].

Ряд работ были сосредоточены на долгосрочном исследовании ко-инфекции, обнаруживаемые у 30% детей [117]. В одной из них было показано, что у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет жизни инфицирование бокавирусом (Human Bocavirus - HBoV) в ассоциации с HRV приводит к рецидивированию СБО [32; 33; 117]. Наиболее часто выявляемыми вирусами у детей с рецидивирующими симптомами бронхообструкции были: HRV (30,6%), hMPV (4,7%), аденовирус (Adenovirus - AdV) (15%) и HBoV (9,9%). Наиболее частыми ко-инфекциями были RSV и HRV (15, 29%) и RSV и HBoV (12,23%) [13; 78; 86; 87; 88; 116; 117; 118]. Реже триггерами выступали такие вирусы, как вирусы гриппа и парагриппа, энтеровирусы, вирус кори, цитомегаловирусы,

коронавируса, ЕСНО-вирусы, Коксаки-вирусы [9; 13; 50]. В настоящее время рассматривается целая группа вирусов (RSV, вирусы парагриппа, HBoV), потенциально ответственных за формирование персистирующего фенотипа обструкции с высоким риском реализации в бронхиальную астму [13; 50].

Как свидетельствуют данные исследований, у детей с РС-вирусной инфекцией в аспиратах БАЛ авторы обнаружили повышение уровня IL-8 [216]. Экспрессия IL-8 выявлена также и при инфицировании бокавирусом [107]. Генетическими исследованиями установлено, что полиморфизм генов IL-8 в ответ на инфекционные агенты влияет на характер иммунных реакций и тем самым обуславливает риск развития БА у детей [216; 217].

Недавние исследования показывают значимую роль бактерий и грибов в персистенции СБО у детей, и их роль в прогнозе риска развития БА [44; 95; 100; 109; 117; 125; 155; 195].

В современном представлении микробная колонизация слизистых респираторного и желудочно-кишечного тракта в младенчестве важна для формирования и развития иммунной системы ребенка, ее дисбаланс способствует развитию аллергических заболеваний, включая БА, в более поздней жизни. Имеются сообщения, что колонизация верхних дыхательных путей у детей первого года жизни *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Corynebacterium* была связана с более высоким риском развития БА в школьном возрасте [100; 203]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в Копенгагене (n=321), исследовали микробиоту верхних дыхательных путей у детей, рожденных от матерей с БА, определили, что у 33% детей с персистенцией СБО в возрасте 5 лет, слизистые верхних дыхательных путей колонизированы *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* и / или *H. influenzae* через 1 месяц после рождения [206]. В другом исследовании не было выявлено ассоциации с ранней колонизацией *H. influenzae* или *M. catarrhalis* и персистенцией СБО в 5 летнем возрасте, однако у здоровых детей редко можно было обнаружить *H. influenzae* в мазках [134; 203].

Предполагается, что в ответ на инфекционные агенты происходит девиация иммунного ответа в сторону Th2-ответа с избыточной экспрессией цитокинов Th2-лимфоцитов (IL-4, IL-5 и IL-13), синтезируемых Th2-лимфоцитами или TSLP, с последующим формированием эозинофильного воспаления дыхательных путей с одной стороны, и угнетение Th1 зависимого иммунного ответа с другой стороны, что способствует менее эффективной защите от инфекции, в результате создаются условия для бактериальной или микст- суперинфекции (вирусно-бактериальной), приводя к длительному персистированию [44; 97; 98; 100; 117]. Имеются указание на то, что антигены респираторно-синцитиального вируса сохраняются в эпителии дыхательных путей от 3 месяцев до 1 года [44; 117].

Таким образом, в инициации воспаления дыхательных путей принимают участие взаимодействующие врожденные и приобретенные иммунные реакции, опосредуемые респираторными инфекциями, аллергенами, поллютантами. Однако наше понимание развития этих взаимоотношений в раннем детстве ограничено [220]. Очевидно, что необходимо дальнейшее изучение механизмов иммунного регулирования и патофизиологических механизмов формирования БА у детей, для определения биомаркеров воспаления, необходимых для более точного верифицирования фенотипов бронхообструкции, используемых в дальнейшем не только для повышения эффективности прогноза, но и для развития персонализированной медицины [184].

#### 1.4. Современный взгляд на вопросы прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста

Заболевания нижних дыхательных путей у детей, особенно раннего возраста, нередко сопровождаются развитием обструктивного синдрома. У одних рецидивирующая бронхиальная обструкция, обусловленная повторными эпизодами респираторных инфекций, приведет к формированию бронхиальной гиперреактивности и реализации БА, у других детей СБО будет носить транзиторный характер и нивелирование симптомов произойдет в раннем

школьном возрасте. Фенотипирование рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста, с учетом долгосрочного прогноза риска реализации БА только на основании клинической картины затруднительно. В настоящее время не существует валидных диагностических критериев для установления диагноза БА у детей раннего возраста, несмотря на то, что именно в этом возрастном интервале заболевание дебютирует в 70–80% случаев. В связи с этим, поиск способов прогнозирования риска развития, диагностики БА на доклиническом этапе у детей раннего возраста с использованием диагностических и предикторных биомаркеров не теряет своей актуальности [41; 79; 139; 208; 153; 171; 220].

Существует ряд научных работ, посвященных этой проблеме, основанных на когортных исследованиях. Наибольшее распространение получил способ прогнозирования, разработанный в 2000 г., основанный на анализе индекса предрасположенности к астме (API - Asthma Predictive Index) предложенный J A. Castro-Rodriguez, et al., для прогнозирования БА в школьном возрасте с использованием факторов, которые были обнаружены у детей в течение первых 3 лет жизни, во время катарического наблюдения за 1246 детьми, в возрасте от рождения до 13 лет [69; 90; 139; 153; 208]. Индекс предрасположенности к астме (API) был изложен в Руководстве по диагностике и лечению астмы в редакции 2007 года (NHLBI), Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА (GINA) 2008 года, а в современной редакции от 2017г. предложен модифицированный Индекс предрасположенности к астме (mAPI) [69; 90; 139; 153; 171; 208; 220].

Индекс предрасположенности к астме - API используют у детей, имевших 4 и более эпизода СБО за последний год. Высокую вероятность реализации БА в школьном возрасте имели дети (76%) при наличии одного из больших критериев (БА у матери, атопический дерматит (экзема), доказанная сенсibilизация к аэроаллергенам), и/или 2 малых критерия (аллергический ринит, доказанная пищевая аллергия, 4% и более эозинофилов в крови (эозинофилия), СБО не связанное с респираторными инфекциями) [90; 120; 139; 165; 184; 208; 211; 212]. С целью повышения чувствительности метода прогнозирования, опираясь на

многочисленные исследования, изучающие значимость предикторов БА, был разработан модифицированный индекс API (mAPI), имеющий более объективные критерии [127; 139; 153; 174; 179; 212; 220]. К основным, значимым факторам риска БА внесены пояснения, что наследственная предрасположенность не только по материнской линии, но и верифицированная БА у отца, братьев и сестер имеет такое же значение в риске реализации БА. Значимым предиктором БА является не только выявленная сенсibilизация к ингаляционному аллергену, но и пищевая аллергия у ребенка. При описании малых факторов риска внесены уточнения, исключаящие СБО, связанные с РС-инфекцией [69; 127; 139; 153; 174; 179; 212; 220]. Свои изменения в индекс предрасположенности к астме - API, с целью повышения чувствительности, внесли F. Singer et al в 2013 [188], предложив использовать определение оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, в замен исследования эозинофилов крови, как менее инвазивный тест. P. Amin et al [69], проведя свою работу в Цинциннати в 2014 году, обновили исходный индекс предрасположенности к астме - API, используя в диагностике тест на гиперреактивность бронхов с метахолином, для более точной характеристики фенотипов в школьном возрасте, именуемый в дальнейшем как Индекс API Университета Цинциннати (uc API) [69; 94; 153; 212].

Имеется ряд работ, оценивающих чувствительность, специфичность, прогностическую ценность каждого из предложенных критериев риска реализации БА [69; 179; 184; 220]. По мнению С. Е. Rodriguez-Martinez, самая высокая положительная прогностическая значимость метода определена у модифицированного индекса m API, тем не менее, оригинальный API-индекс является единственным методом, который в настоящий момент удовлетворяет всем правилам клинического прогнозирования [179; 184].

Анализируя данные литературы, можно выделить еще несколько исследований посвященных изучению механизма прогнозирования БА у детей раннего и дошкольного возраста. Так, в своей работе R. J. Kurukulaaratchy, et al., в 2003г., исследуя когорту детей (n=1456) с рождения, в соответствии с верифицированным фенотипом бронхообструкции ранжировали когорту на 4

группы по данным дебюта заболевания и возрастной эволюции симптомов: дети, у которых не отмечалось СБО; дети с ранним транзиторными СБО; дети с персистирующим СБО; дети с поздним стартом СБО) через 10 лет наблюдения. Анализируя наиболее значимые факторы риска для каждого фенотипа, определили предикторы, определяющие персистенцию СБО у детей. Так пищевая аллергия, атопический дерматит, БА у родителей, братьев и сестер, сенсibilизация к аллергенам и формирование аллергического ринита в 4 года - все это сопряжено со значительным риском персистенции СБО в школьном возрасте [94; 145; 174].

В 2008 году С. S. Devulapalli et al., в Норвегии выполнено исследование «случай-контроль» (n=449) у детей 2-х летнего возраста, имеющих не менее 2-х эпизодов СБО, с учетом 10-ти летнего анамнеза. Представлена прогностическая модель, с учетом оценки не только предикторов раннего возраста, но и с использованием теста с физической нагрузкой (бег на беговой дорожке в течение 6-8 минут), исследованием бронхиальной гиперреактивности с метахолином у детей в возрасте 10 лет [94; 145; 174].

В Нидерландах D. Caudri et al., в 2009 г., исследуя когорту PIAMA (n = 3963) с рождения до 8 лет, выделили 8 основных предикторов, используемых в модели прогнозирования БА, такие как: аллергические заболевания у родителей, атопический дерматит/сенсibilизация к пищевым аллергенам, аллергический ринит/сенсibilизация к аэроаллергенам, мужской пол, образование родителей, СБО не индуцированные респираторной инфекцией, гестационный возраст, частые респираторные инфекции [79; 94; 145; 174].

В своем исследовании K. D. Van de Kant et al. в 2011г., ретроспективно верифицировали 3 фенотипа бронхообструкции (транзиторный фенотип бронхообструкции, персистирующий фенотип бронхообструкции, фенотип без СБО) у детей 5 летнего возраста, оценив предикторы персистенции СБО и маркеры воспаления в конденсате выдыхаемого воздуха [179; 184].

Таким образом, на современном этапе в качестве дополнительных факторов риска БА, с целью повышения эффективности прогностических критериев,



предложено рассматривать: геномный профиль ребенка, курение родителей (особенно матери во время беременности), перенесенные в раннем детстве риновирусные или РС- вирусные инфекции, частоту и тяжесть эпизодов СБО, эозинофильную активность (эозинофильный катионный белок), общий и специфические IgE, определение функции легких, гиперреактивности бронхов и биомаркеров в конденсате выдыхаемого воздуха у детей в раннем детстве [69; 90; 129; 179; 184].

Некоторыми авторами высказывается предположение, что в патогенезе рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста принимают участие несколько механизмов и множество предикторов, ассоциации которых могут взаимопотенцировать действия друг друга и меняться во временном интервале, считая ранее предложенные прогностические модели малоинформативными [109; 179; 184].

Таким образом, в связи с выявлением новых механизмов риска развития БА в раннем детстве модели построения прогноза постоянно модифицируются. Для совершенствования прогноза БА необходимы дальнейшие исследования предикторов, лежащих в основе развития этого заболевания в раннем детстве.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Работа проводилась в период с 2011 по 2017 г.г. на кафедре пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России (зав.кафедрой - д.м.н., профессор А.А.Джумагазиев) и Государственного бюджетного учреждения Астраханской области «Детская городская клиническая больница №2» (ГБУЗ АО «ДГКБ №2») (главный врач - Н.И. Рожкова).

Дизайн исследования представлен схематично на рисунке (Рисунок 1).

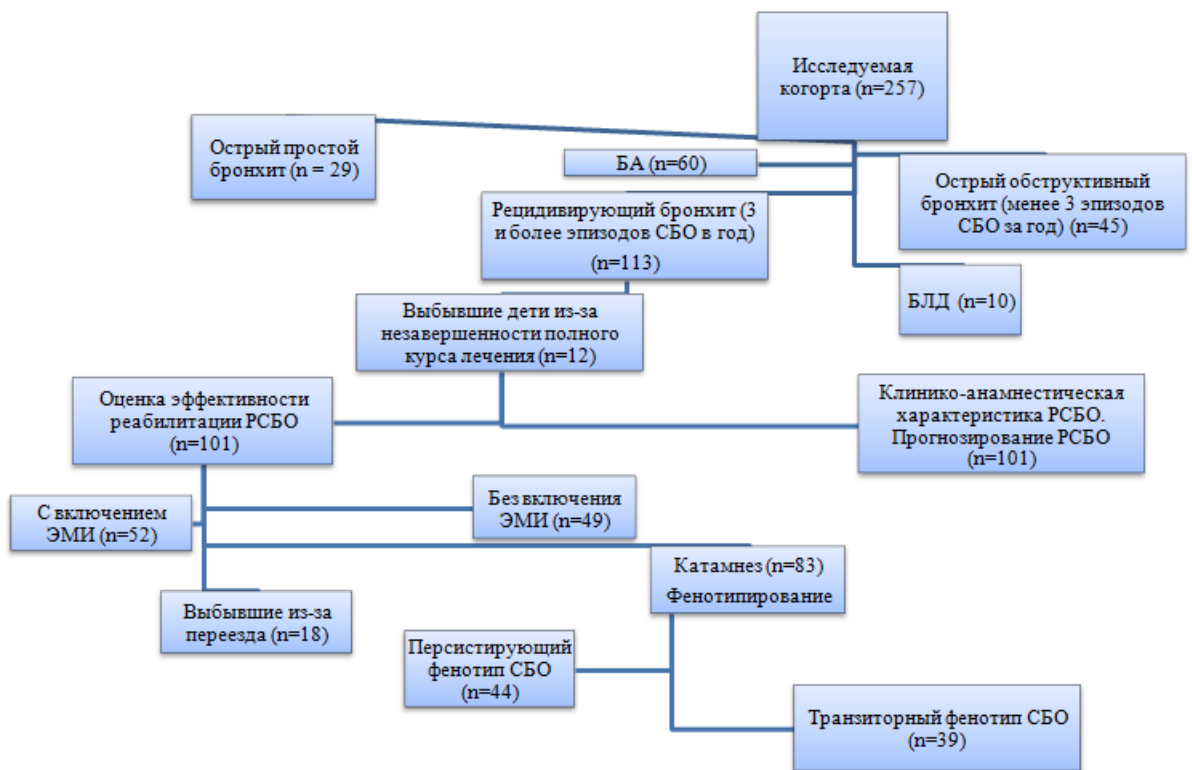


Рисунок 1 - Дизайн исследования

*Первый этап исследования.* Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. На первом этапе дифференцировали РСБО. Для решения поставленных задач, при поступлении проводился опрос родителей в соответствии с разработанной анкетой (Приложение А), с последующим анализом данных акушерского и гинекологического анамнеза, антропометрических данных, особенностей течения неонатального периода. Оценивались аллергологический и наследственный анамнез, анамнез заболевания: частота возникновения синдрома бронхиальной обструкции, взаимосвязь возникновения СБО с респираторными заболеваниями и другими триггерами, клинический отклик в ответ на проводимую терапию и обратимость симптомов после отмены препаратов.

Анализировался индекс предрасположенности к астме (API - Asthma Predictive Index в модификации 2008г. [120].

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами. Проводили общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимическое исследование крови (общий белок, глюкоза крови, СРБ, стрептолизин О, тимоловая проба), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию, бактериологическое исследование мазков из зева и носа, пульсоксиметрию, бронхофонографию. Иммунологическое исследование включало: определение уровня абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови; исследование фагоцитарного звена иммунитета с подсчетом процента и индекса фагоцитоза, определение функциональной активности фагоцитов, с использованием НСТ-теста спонтанного и индуцированного; уровня IgA, IgM, IgG, общего IgE, выявление циркулирующих иммунных комплексов. Определяли уровни цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8) в первый и десятый день стационарного лечения.

Исследовались возможные коморбидные состояния ребенка, влияющие на течение основного заболевания.

Все дети консультированы врачом отоларингологом. По показаниям дети консультированы гастроэнтерологом, аллергологом, пульмонологом.

Взятие образцов крови проводилось в соответствии с текущей версией Хельсинской Декларации (WMA), при условии отсутствия необходимости дополнительных заборов крови или амбулаторных посещений клиники [213]. От всех родителей пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

*Критериями включения* детей в клиническое наблюдение было:

Возраст ребенка от 1 года до 6 лет, наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции у ребенка. Указание в анамнезе на не менее 3-х эпизодов СБО в течение года. Низкий индекс предрасположенности к астме – API (в модификации 2008г.) на момент обследования. Добровольное информированное согласие на проведение исследования.

*Критерии исключения:* возраст старше 6 лет, признаки острой респираторной инфекции, очаговой инфильтрации легких, наличие подтвержденных лабораторно-инструментальными методами врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, легких и бронхов, трахео-пищеводного свища, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, дисфагии обусловленные патологией центральной нервной системы и/или мышечной дисфункцией, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью, гестационный возраст менее 37 недель. Указание в анамнезе на отсутствие острой респираторной инфекции в течение последних 4-х недель, менее 3-х эпизодов СБО в год. Высокий индекс предрасположенности к астме – API (в модификации 2008г.) на момент обследования.

*Диагноз верифицировали* на основании: жалоб, анамнестических и объективных данных осмотра, клинико-лабораторных и рентгенологических методов исследования, согласно классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [181].

Отвечая всем требованиям критерия включения, в проспективное когортное исследование включили 113 детей с верифицированным диагнозом РБ и низким индексом предрасположенности к астме –АРІ на момент обследования.

В соответствии с целью исследования провели сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик, у детей имеющих весь спектр необходимых клинико-лабораторных исследований (n=101) и группы контроля (n=32), с целью выявления предикторов рецидивирования СБО.

В результате, на данном этапе исследования основная группа состояла из 101 пациента в возрасте от 1 года до 6 лет с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме - АРІ. Среди обследованных количество мальчиков (n=60; 59,4%) превышало число девочек (n=41; 40,6%).

Распределение больных по возрастным группам было представлено следующим образом: дети до 3-х лет (n = 51; 50,5%), дошкольная группа (3-6 лет) – (n = 50; 49,5 %). Средний возраст  $3,2 \pm 0,1$  год (Таблица1).

Таблица 1 - Возрастно-гендерная характеристика исследуемой группы

Возраст	1-3 года		4-6 лет		Всего в группе (n)
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Пол	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс
Кол-во (n)	30/29,7	21/20,8	30/29,7	20/19,8	101

Большинство детей – 73 (72,3%) ребенка жаловались на частый сухой кашель, 28 (27,7%) пациентов предъявляли жалобы на влажный кашель с отхождением вязкой мокроты. Затрудненное дыхание наблюдалось у 43 (42,6%) детей, дистантные свистящие хрипы у 44 (43,6%), а у 25 (24,8%) – отмечались приступы ночного кашля. У 86 (85,1%) при аускультации на фоне жесткого дыхания выслушивались сухие рассеянные свистящие хрипы, а у 15 (14,9 %) – влажные хрипы. Признаков клинического проявления острой респираторной инфекции не было отмечено.

*Второй этап исследования.* В соответствии с дизайном исследования проводился способ фенотипирования, основанный на отдаленных наблюдениях (спустя 4-8 и более лет после госпитализации, в связи с синдромом бронхиальной обструкции), предложенный Bisgaard H., Szefler S., 2007г. [79]. С учетом данных шестилетнего катамнеза верифицировали следующие фенотипы бронхообструкции у детей основной группы:

- транзиторный фенотип СБО (Transient wheeze, Tw) – дети, у которых не отмечалось рецидивов в течение 6 лет наблюдения;

- персистирующий фенотип СБО (Persistent wheeze, Pw) – пациенты с повторяющимися эпизодами СБО, реализовавшимися в БА.

В работе оценивали наличие/отсутствие повторных эпизодов синдрома бронхиальной обструкции, наличие/отсутствие верифицированного диагноза бронхиальной астмы в дальнейшем и факторы риска персистирования СБО.

Из 101 пациента, участвующих в исследовании, под наблюдением остались 83 ребенка.

Из основной группы выбыли 18 детей по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), и/или отсутствия первичной медицинской документации, и/или отказе родителей.

В 1 группу были включены 39 пациентов с благоприятным исходом заболевания - транзиторным синдромом бронхиальной обструкции (Transient wheeze, Tw). Пациенты, с персистирующими симптомами бронхиальной обструкции (Persistent wheeze, Pw) составили 2 группу – 44 ребенка с исходом в бронхиальную астму (БА), в случае верификации диагноза в условиях стационара.

Средний возраст детей составил  $8,9 \pm 0,1$ . Возрастно-гендерная характеристика детей в группах представлена в (Таблица 2).

Таблица 2 - Возрастно-гендерная характеристика детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

Возраст	1-3 года		4-6 лет		Всего в группе
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Пол	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс
Transient wheeze, Tw	15/38,5	3/7,7	13/33,3	8/20,5	39
Persistent wheeze, Pw	12/27,2	9/20,5	14/31,8	9/20,5	44

*Третий этап работы.* Проводили сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик детей с транзиторным (n=39), персистирующим (n=44) фенотипами бронхообструкции и группы контроля (n=32). На основании полученных исходных данных выявили клинико-патогенетические особенности изучаемых фенотипов, с целью определения ассоциаций между факторами риска и исходом заболевания.

*Четвертый этап работы.* Для выполнения поставленной задачи переименовали исследовательские группы. Детей с персистирующим фенотипом в дальнейшем именовали как «больные» (n=44), а детей с транзиторным фенотипом – «здоровые» (n=39). Проведен сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик детей из группы «больные» с детьми из группы «здоровые» с помощью регрессивного анализа, на основании которого, выделены значимые предикторы и маркеры персистирующего фенотипа бронхообструкции (группа «больные»), используемые для построения прогностической модели риска развития БА.

В контрольной группе было обследовано 32 здоровых ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет, которым был выполнен интересующий спектр иммунологического обследования. Дети контрольной группы в течение последних 2 месяцев перед обследованием не болели вирусными и бактериальными инфекциями.

Возрастно-гендерная характеристика детей в группах представлена в таблице (Таблица 3).

Таблица 3 - Возрастно-гендерная характеристика контрольной группы

Возраст	1-3 года		3-6 лет		Всего в группе
	мальчики	девочки	мальчики	девочки	
Пол	абс/%	абс/%	абс/%	абс/%	абс
Контрольная группа	13/40,6	6/18,8	6/18,8	7/21,8	32

## 2.2 Методы исследования

### 2.2.1. Оценка индекса предрасположенности к астме (API)

На основании имеющихся анамнестических данных и результатов клинико-лабораторного исследования оценивался индекс предрасположенности к астме (API), изложенный в Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008г. [120]. Индекс представлен в модифицированном варианте в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" 2012 г., в Национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" 2017 г. [40; 41].

Индекс предрасположенности к астме (API) оценивали положительно в следующих случаях: при наличии не менее одного большого признака (бронхиальная астма у матери, атопический дерматит), и/или не менее двух малых признаков (аллергический ринит, эозинофилия более 4%, бронхообструктивный синдром не связанный с вирусной респираторной инфекцией). Анализировали индекс предрасположенности к астме - API у детей раннего возраста в том случае, если фиксировали не менее 3 эпизодов синдрома бронхиальной обструкции за последний год. У детей дошкольного возраста индекс предрасположенности к астме - API оценивали ретроспективно, на основании имеющихся анамнестических данных.

### 2.2.2. Способ фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции

С помощью известного способа, предложенного H. Bisgaard, S. Szefler, 2007г. выделили детей с транзиторным синдромом бронхиальной обструкции (Transient wheeze, Tw), у которых не отмечалось рецидивов в течение 6 лет наблюдения. И пациентов, с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции (Persistent



wheeze, Pw), у которых СБО рецидивировал и был верифицирован диагноз БА в течение 6 лет наблюдения в условиях стационара [79].

В своей работе мы идентифицировали фенотипы, используя катamnестическое наблюдение в течение 6 лет за детьми в возрасте от года до 6 лет, госпитализированных в педиатрическое и пульмонологическое отделения ГБУЗ АО «ДГКБ №2» в 2011г. с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме -API.

Фенотипирование рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста использовали для прогноза риска реализации бронхиальной астмы.

### 2.2.3. Микробиологические методы исследования мазка со слизистой оболочки миндалин и носа

Исследование проводилось в микробиологической лаборатории ГБУЗ АО "Городская клиническая больница №3 им. С.М. Кирова" (заведующая лабораторией – О.Б. Чечухина).

Материал из ротовой и носовой полостей брали натошак разными стерильными ватными тампонами. Посев исследуемого материала производился на стандартные питательные среды. Выделенные бактерии идентифицировали по видам с использованием биохимических микротест-систем (АО «Lachema», Чешская республика), а затем осуществляли определение чувствительности к антибиотикам методом «brake point test» на тест-системах.

### 2.2.4. Исследование цитокинового профиля

Исследование проводилось в клинической лаборатории ГБУЗ АО «ДГКБ №2» (заведующая лабораторией – О.А. Бабушкина).

Исследовали уровень IL -1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 в сыворотке крови.

В основе определения концентрации IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 в сыворотке крови лежит метод твердофазного иммуноферментного анализа [186] с помощью тест систем для определения уровней цитокинов человека (ООО «Цитокин», С-Петербург) исследование проводилось в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя. Чувствительность метода для IL-1 $\beta$  - 4 пк/мл, IL-4 - 2пк/мл, IL-6 - 5пк/мл, IL-8 - 9,5 пк/мл. Взятие крови производилось из локтевой вены путем венопункции, после чего отделялась сыворотка. Образцы сыворотки крови маркировались, замораживались и хранились при t - 20<sup>0</sup>С. После размораживания, образец доводили до комнатной температуры и тщательно перемешивали. Результаты учитывали в анализируемых образцах по их оптической плотности с помощью калибровочного графика.

#### 2.2.5. Иммунологические методы исследования

Исследование проводилось в клинической лаборатории ГБУЗ АО «ДГП №1» (заведующий лабораторией – Д.О. Лендов).

Для изучения иммунного ответа на системные воспалительные изменения у больных проводились исследования иммунограмм следующими иммунологическими методами:

1) определение уровня относительного количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови [43; 61];

2) исследование фагоцитарного звена иммунитета: - оценка процента фагоцитоза (процент активных фагоцитов) и индекса фагоцитоза (количество бактерий, захваченных одним фагоцитом), определение функциональной активности фагоцитов, с использованием НСТ–теста спонтанного и индуцированного [43; 61]. Для изучения поглощения использовали культуру *St. aureus* (в концентрации 1 млн./мл, убитых автоклавированием), подсчет фагоцитирующих клеток и поглощенных частиц осуществлялся с помощью светового микроскопа.

Определение восстановления нитросинего тетразолия фагоцитирующими клетками спектрофотометрически (НСТ-тест). Тест отражает суммарную продукцию активных форм кислорода нейтрофилами. В основе метода лежит способность восстановления поглощенного фагоцитом красителя нитросинего тетразолия в нерастворимый диформаза под влиянием активных форм кислорода. Индекс стимуляции рассчитывали как отношение индуцированной активности к спонтанной. Для индукции использовали культуру *St. aureus* (в концентрации 1 млн./мл, убитых автоклавированием) [42; 61; 63];

3) исследование гуморального звена иммунитета: - количественное определение иммуноглобулинов в сыворотке крови методом иммуноферментного с помощью набора реагентов: IgE общий-ИФА-БЕСТ, IgG общий-ИФА-БЕСТ, IgM общий-ИФА-БЕСТ, IgA общий-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест», Россия) [63];

4) определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) методом осаждения в 3,75% растворе полиэтиленгликоля (мол. м. 6000 Da) [63].

Все методы унифицированы и стандартизированы.

#### 2.2.6. Статистическая обработка результатов исследований

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета «SPSS Statistics 17.0» for Windows фирмы SPSS Inc. & Microsoft Office Excel, 2007.

Описательная статистика непрерывных переменных представлена в виде  $M \pm m$  или  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего, стандартное отклонение ( $SD$ ), или в виде  $Me (Q_1-Q_3)$ , где  $Me$  – медиана,  $(Q_1-Q_3)$  – процентиля (нижний и верхний квартиль), оценивался размах значений ( $min \leftrightarrow max$ ) от минимального до максимального значений [20].

Сравнение непрерывных переменных, в случае нормального распределения признака, проводили с помощью непарного  $t$  – критерия для независимых выборок, а для зависимых - использовали парный  $t$  – критерий. В случае

ненормального распределения признака сравнение проводили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U) с поправкой Бонферрони для двух независимых выборок, для трех и более независимых выборок использовали критерий Краскела–Уоллиса. Результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Категориальные переменные были описаны с использованием абсолютных и относительных частот [18].

Полученные при анализе клинико-anamнестические качественные и количественные данные преобразовывали в дихотомические переменные, группировали в четырехпольные таблицы сопряженности 2x2, используемых для оценки статистической значимости различий исходов заболевания в зависимости от воздействующих факторов риска. Сравнение частот встречаемости признаков при попарном сравнении групп проводили с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность и (или) точный критерий Фишера (F-критерий). Для оценки силы связи между номинальными переменными факторов риска и исходом заболевания определяли критериев  $\phi$  и V Крамера, интерпретировали полученные значения этих критериев в соответствии с рекомендациями Rea & Parker (Приложение Б) [21; 22; 23; 24; 25; 26].

Анализировали относительный риск (RR), отношение шансов (OR) с расчетом для них стандартной ошибки (S) и 95%-го доверительного интервала (CI). Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp) риска, полученную информацию использовали для расчета прогностической ценности полученных результатов, с целью оценки вероятности наличия (LR+) или отсутствия (LR-) заболевания. Интерпретировали результаты с помощью построения графика - ROC-кривых, информативность оценивали графически с помощью расчета площади под ROC-кривой - AUC (Area under curve), экспертная оценка значения показателя AUC представлена в (Приложение В). Рассчитывали индекс потенциального вреда (NNH). Для расчетов использовался многовариантный поэтапный логистический регрессионный анализ [17; 18; 26].

С помощью метода бинарной логистической регрессии прогнозировали риск развития БА. Определяли влияние факторов риска на исход заболевания с помощью построения математической модели прогноза. Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:  $Z = \text{const} + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n$ , где: const - константа модели, b – коэффициенты регрессии; x - независимая переменная (значение фактора риска), которая измеряется в исследовании. Математически модель бинарной логистической регрессии представлена в виде:  $p = 1 / (1 + e^{-z})$ , где p – вероятность прогноза; e – основание натурального логарифма, z - уравнение логистической регрессии. Для построения модели логистической регрессии использовали методы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска, используя 114 переменных. Значимость переменных (факторов риска) оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона и F-критерия, математическая значимость модели прогнозирования оценивалась с помощью оценки значения коэффициента множественной детерминации ( $R^2$ ), показывающего долю влияния всех факторов риска модели на исход заболевания и коэффициента множественной корреляции (R), оценивающего связи между факторами риска в регрессионной модели. Рассчитывали стандартную ошибку (SE). Проверка статистической значимости модели осуществлялась при помощи объединенного критерия  $\chi^2$  Пирсона. Качество модели регрессии оценивали при помощи функции подобия (-2 Log Правдоподобия) и показателей  $R^2$  Кокса & Снелла и критерия Нэйджелкерка, показывающих долю дисперсии, которую можно объяснить с помощью математической модели логистической регрессии. Калибровку модели проводили с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешева, оцениваемого от нуля до 1,0, принимая гипотезу о согласованности модели при приближении значения к 1,0. Статистический анализ модели прогнозирования производили на основе, коэффициентов регрессии (b), рассчитанных для каждого фактора. Проверка значимости отличия коэффициентов от нуля, проводили при помощи статистики Вальда, асимптотической значимости (sig) ( $p \leq 0,05$ ) и величины экспоненты (exp.) коэффициентов регрессии, значимость которого повышается после 1,0. Проверку

на автокорреляцию проводили при помощи Критерий Дурбина-Уотсона. Проверку значений на коллинеарность (наличие взаимосвязи) между факторами риска модели прогнозирования оценивали с помощью показателя «толерантности» и показателя «VIF». Значение показателя толерантности более 0,1, а значения показателя «VIF» более 10, интерпретировали как мультиколлинеарность.

Калибровку построенной модели проводили с помощью калибровочного графика указывающего, на согласованность результатов предсказанной вероятности исхода заболевания с фактическим результатом. На графике идеальная калибровочная кривая будет располагаться точно на линии аппроксимации [26].

Для построения инструмента прогнозирования БА использовали репрезентативную математическую модель. Для каждого фактора включенного в инструмент прогнозирования БА определили баллы со значением «ноль», означающего отсутствие фактора у исследуемого, и значением от 1-4, если фактор присутствовал. Максимальное количество баллов и максимальное количество преобразованных коэффициентов соответствует 95% вероятности реализации прогноза. Оценивали валидизацию инструмента прогнозирования с помощью коэффициента альфа Кронбаха, интерпретируя результат как «приемлемый» при значении коэффициента  $\geq 0,7$ , и «хороший» при значении критерия  $\geq 0,8$ , при максимальном значении равным 1,0. Надежность внутренней согласованности модели расценивают, когда показатель альфа Кронбаха приближается к 1,0.

### ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Неослабевающий интерес многих исследователей и практических врачей к проблеме рецидивирующего СБО обусловлен не только высокой частотой встречаемости у детей раннего возраста, но и рядом дискуссионных вопросов, касающихся как классификации, так и возможности трансформации в БА на последующих этапах жизни. В настоящее время происходит переосмысление роли отдельных этиологических факторов, принимающих участие в патогенетических механизмах формирования заболевания [50]. Поэтому поиск факторов риска, объясняющих гетерогенность заболевания, не теряет своей актуальности и сегодня.

На первом этапе своего исследования изучались клиничко-анамнестические особенности 101 пациента с рецидивирующим СБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме в возрасте от 1 года до 6 лет.

Анализируемые биологические, антенатальные, интранатальные и постнатальные факторы были преобразованы в частоты. Наиболее значимые факторы представлены далее в таблице (Таблица 4).

Большинство детей с рецидивирующим СБО, в соответствии с представленными данными были не первыми детьми в семье, 41 (40,6%) ребенок рожден от 2 и более родов. Имеются сведения, что более половины матерей 54 (53,4%) исследуемых детей до рождения ребенка, вошедшего в исследование, имели не менее 2х беременностей. У матерей детей с рецидивирующим СБО были выявлены следующие неблагоприятные факторы течения беременности: угроза прерывания беременности 24 (23,7%), гестозы 44 (43,6%), анемия во время беременности 24 (23,7%), наличие хронических заболеваний у матери 13 (12,9%), перенесенные острые респираторные инфекции во время беременности 5 (4,9%). Полученные данные соответствуют ранее проведенным исследованиям [38; 59; 60].

Таблица 4 - Характеристика акушерского и гинекологического анамнеза у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции

Факторы риска	Группа детей с рецидивирующим СБО (n=101)		Контрольная группа (n=32)		Значение критерия $\chi^2$ с поправкой Йейтса	Уровень значимости p
	абс	отн %	абс	отн %		
Количество беременностей $\geq 2$	54	53,4	14	43,7	16,793***	0,001
Количество родов $\geq 2$	41	40,6	9	28,1	1,127	0,289
Самопроизвольный выкидыш	6	5,9	2	6,3	0,083	0,774
Аntenатальная, интранатальная гибель плода	0	0	1	3,1	0	0
Хронические заболевания матери	13	12,9	4	12,5	0,059	0,808
Прерывание беременности медицинское	20	19,8	7	21,9	0,173	0,678
Острая респираторная инфекция во время беременности	5	4,9	3	9,4	0,336	0,562
Анемия беременной	24	23,8	8	25,0	0,007	0,934
Гестационный пиелонефрит	6	5,9	4	12,5	0,898	0,344
Угроза прерывания беременности	24	23,7	6	20,0	0,034	0,855
Гестоз:	44	43,6	9	28,1	4,560*	0,033
ранний	18	17,8	6	18,8	0,001	0,593
поздний	26	25,7	3	9,4	2,475	0,116
ОКС	9	8,9	3	9,4	0,032	0,859
Преждевременные роды (гестационный возраст $36 > 38$ )	4	3,9	1	3,1	0,016	0,901
Патология новорожденного	4	3,9	2	6,3	0,148	0,701
Масса тела при рождении ниже 3000 г	15	14,8	5	15,6	7,947**	0,005
Масса тела при рождении более 4000 г	10	9,9	1	3,1	2,301	0,130
Рос ниже 50 см	10	9,9	3	9,4	0,110	0,741

Примечание: Критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса:  $p \leq 0,05^*$ ;  $p \leq 0,005^{**}$ ;  $p \leq 0,001^{***}$ .

Принимая во внимание, что из исследования исключили детей с гестационным возрастом менее 37 недель, такие критерии как «рост при рождении ниже 50 см» и «масса при рождении ниже 3000г.» рассматривались с позиции возможного влияния особенности течения беременности, состояния



здоровья матери, воздействия экологических факторов, конституциональных особенностей ребенка.

Таким образом, анализируя перинатальные, антенатальные факторы наиболее значимыми предикторами в реализации РСБО со стороны матери были: неблагоприятное течение беременности, а именно: гестозы  $\chi^2 = 4,560$ ,  $p = 0,033$ , количество беременностей в анамнезе 2 и более  $\chi^2 = 16,793$ ,  $p = 0,001$ . Значимыми со стороны ребенка были: масса тела при рождении ниже 3000г  $\chi^2 = 7,947$ ,  $p = 0,005$ . В последнее время появляется все больше научных работ, отражающих связь рецидивирования СБО с низкой массой тела при рождении, впервые этот фактор риска описан в Global Initiative for Asthma (GINA) 2002 г. [128].

Обращает на себя внимание большая частота встречаемости аллергических реакций у детей с РСБО 38 (37,6%), таких как: проявления пищевой аллергии в анамнезе, частота встречаемости составила 15 (14,8%); лекарственная аллергии, частота встречаемости составила 17 (16,8%); сенсibilизация к бытовым аллергенам определена у 4 (3,9%) (Таблица 5).

Таблица 5 - Характеристика аллергологического анамнеза детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции

Факторы риска	Группа детей с рецидивирующим СБО (n=101)		Контрольная группа (n=32)		Значение критерия $\chi^2$ с поправкой Йейтса	Уровень значимости p
	абс	отн %	абс	отн %		
Пищевая аллергия	15	14,8	2	6,3	0,743	0,389
Бытовая аллергия	4	3,9	1	3,1	0,302	0,583
Лекарственная аллергия	17	16,8	3	9,4	0,390	0,533
Пыльцевая аллергия	0	0	0	0	0	0
Острая крапивница	2	1,9	1	3,1	0,068	0,796
Всего выявленных аллергических проявлений	38	37,6	6	18,8	3,798	0,052

Примечание: достоверность значения при  $p \leq 0,05$

Все вышеперечисленные факторы были отнесены к малым критериям и при условии отсутствия их комбинаций индекс предрасположенности к астме – API у анализируемых детей был оценен как отрицательный.

Анализ наследственной предрасположенности к аллергическим реакциям выявил, что пищевая аллергия, аллергический ринит встречаются у 7 (6,9%) матерей детей с РСБО; проявления аллергических заболеваний у отца были отмечены у 5 (4,9%) исследуемых основной группы; в анамнезе некоторых детей имелись указания на наличие аллергических заболеваний у родственников II линии родства, частота встречаемости представлена в таблице (Таблица 6).

Таблица 6 - Характеристика наследственной предрасположенности детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции

Факторы риска	Группа детей с рецидивирующим СБО (n=101)		Контрольная группа (n=32)		Точный критерий Фишера (двусторонний)	Уровень значимости
	абс	отн %	абс	отн %		
Атопия у матери	7	6,9	3	9,4	0,695	p>0,05
Атопия у отца	5	4,9	1	3,1	1,000	p>0,05
Атопия у бабушки	3	2,9	1	3,1	1,000	p>0,05
Атопия у дедушки	2	1,9	1	3,1	0,545	p>0,05
Частые бронхиты у бабушки	2	1,9	1	3,1	1,000	p>0,05
Атопия у дяди, тети	6	5,9	1	3,1	1,000	p>0,05
Всего	25	24,7	8	2,5	0,633	p>0,05

*Примечание: достоверность значения при  $p \leq 0,05$*

Достоверной значимости различий между анализируемой группой и контролем по изучаемым наследственным факторам не было определено.

В своей работе мы оценивали гендерные и возрастные особенности. Несмотря на то, что в анализируемой группе значительно преобладали мальчики, статистической достоверности не выявлено (рис. 2).

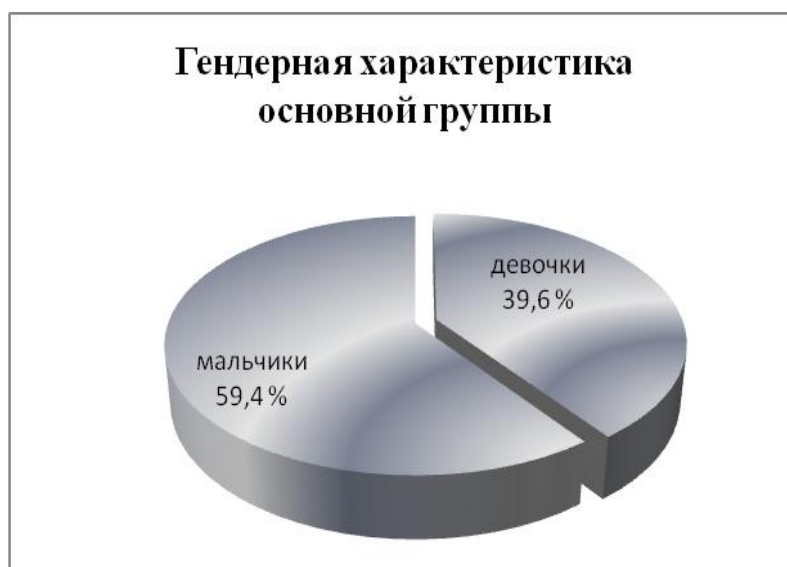


Рисунок 2 - Гендерная характеристика основной группы

Со стороны ребенка оценивали наличие коморбидных заболеваний: у 17 (16,8%) детей диагностировали синусит, у 18 (17,8) - аденоидит, у 4 (3,9%) - хронический тонзиллит (Таблица 7).

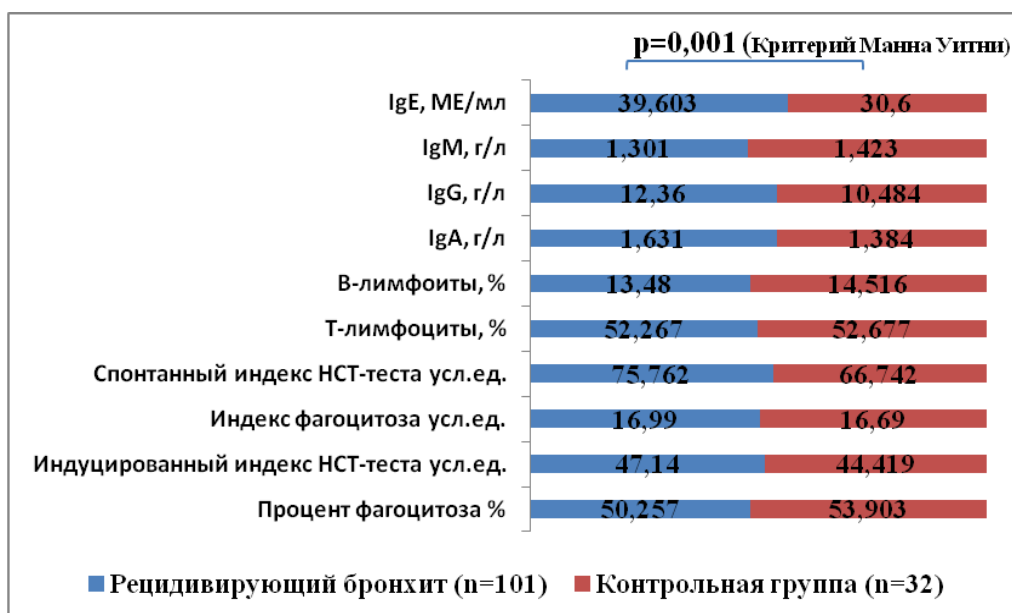
Таблица 7 - Коморбидные заболевания у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции

Факторы риска	Группа детей с рецидивирующим СБО (n=101)		Контрольная группа (n=32)		Точный критерий Фишера (двусторонний)	Критерий ф Критерий V Крамера
	абс	отн (%)	абс	отн (%)		
Синусит	17	16,8	1	3,1	0,071	0.171
Аденоидит	18	17,8	2	6,3	0.156	0.138
Вазомоторный ринит	2	1,9	1	3,1	0.565	0.033
Хронический тонзиллит	4	3,9	2	6,3	0.630	0.047

Примечание: интерпретация значений критериев ф и V Крамера проведена согласно рекомендациям Rea & Parker (приложение Б)

Как видно из представленной таблицы, коморбидные заболевания у детей с РСБО не определены значимыми факторами риска.

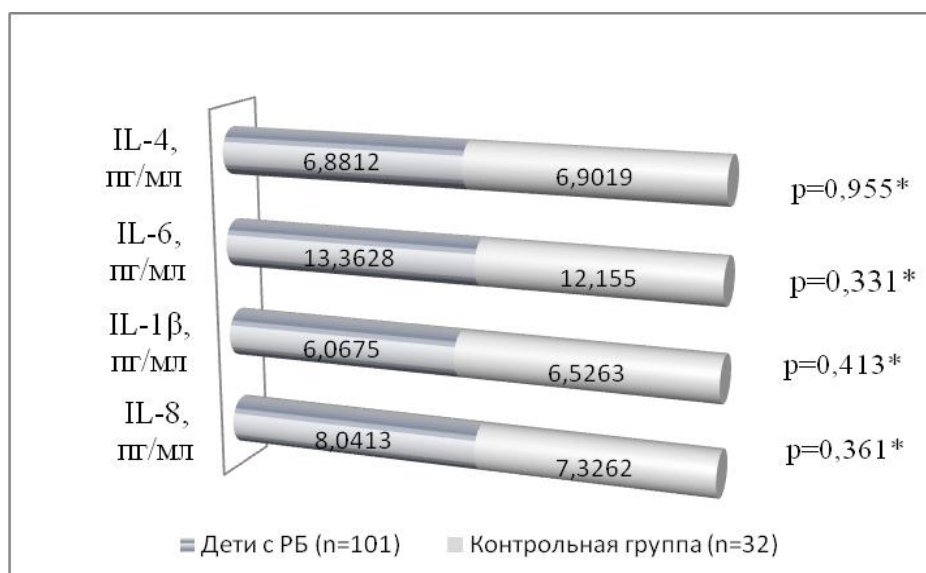
Анализ гемограмм, иммунологического статуса, уровня цитокинов не выявил достоверно значимых различий между группами сравнения за исключением значения IgE, так уровень IgE в группе детей РБ (n=101) составил  $39,6 \text{ M} \pm 2,0 \text{ ME/мл}$ , в группе контроля (n=32) -  $30,6 \pm 2,3 \text{ ME/мл}$ ,  $p=0,001$  (рис.3).



*Примечание:* группы сравнения: основная группа (n=101) и контрольная группа (n=32), \*Критерий Манна Уитни.

Рисунок 3 - Сравнительная характеристика показателей иммунологического исследования

Сравнительный анализ уровня цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8 не выявил значимых различий в анализируемых группах, результаты исследования представлены на (рис.4)



*Примечание:* группы сравнения: основная группа (n=101) и контрольная группа (n=32), \*Критерий Манна Уитни.

Рисунок 4 - Сравнительная характеристика показателей цитокинового профиля

На следующем шаге исследования, для составления четырехпольных таблицы сопряженности, сравнивая уровень гемограмм, показателей иммунограмм и цитокинового профиля с референтными значениями, в соответствии с возрастными особенностями, перевели показатели в номинальные значения.

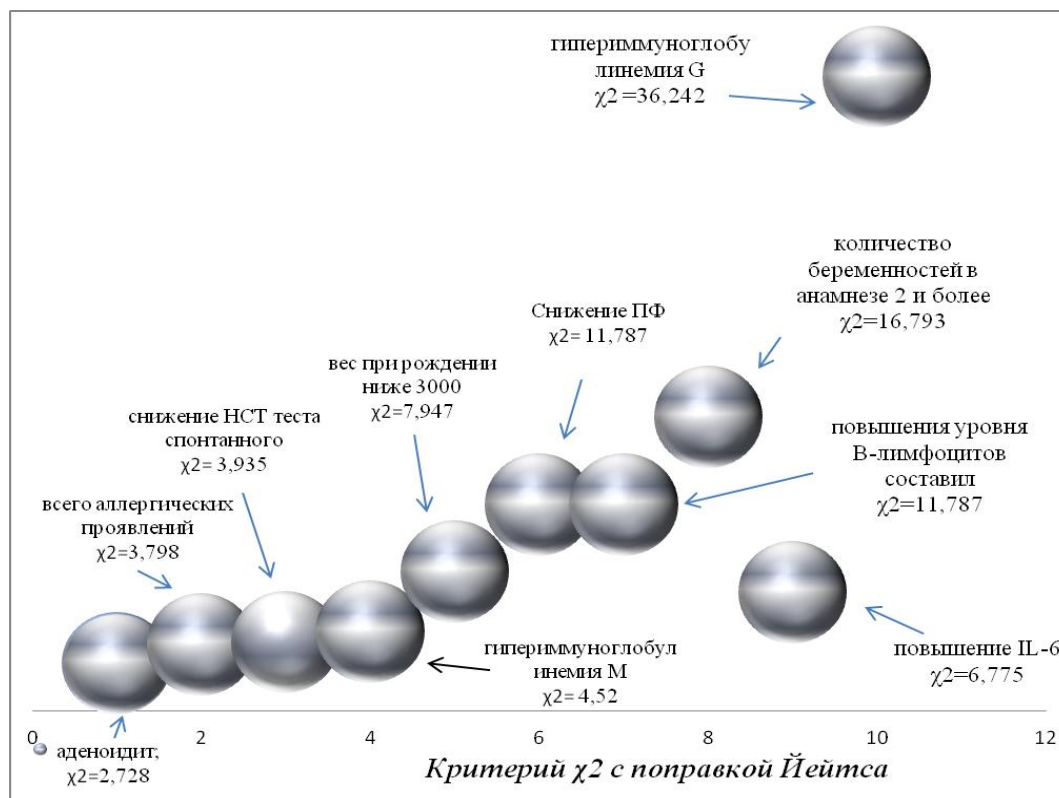
Оценивая иммунограммы, мы определили ряд особенностей показателей иммунной системы у детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API. Снижение процента фагоцитоза (ПФ) выявлено у 45 (44,5%) пациентов,  $\chi^2 = 11,787$ ,  $p = 0,001$ . Достоверно значимым фактором является снижение НСТ теста спонтанного  $\chi^2 = 3,935$ ,  $p = 0,048$ , характеризующих недостаточность фагоцитарного звена иммунитета.

Анализируя состояние Т- и В- клеточного звеньев иммунитета, выявили, что у 35 (34,6%) отмечается повышение В-лимфоцитов, как следствие повышение пролиферации Ig G 59 (58,4%), Ig M 21 (20,8%). Уровень значимости различий для такого фактора как, повышение уровня В-лимфоцитов составил  $\chi^2 = 11,787$ ,  $p = 0,001$ , для гипериммуноглобулинемии G -  $\chi^2 = 36,242$ ,  $p = 0,001$ , гипериммуноглобулинемии M -  $\chi^2 = 4,520$ ,  $p = 0,034$ .

Изучая цитокиновый профиль выявили наиболее значимый фактор риска РСБО характеризующийся отличным от референтных значений в сторону увеличения IL-6, при значении  $\chi^2 = 7,894$ ,  $p = 0,005$ . В научной литературе имеются данные о возможном участии IL-6 в патогенезе РСБО [132; 178]. В своей работе D. Hirani показал, что в ответ на повреждение (баротравма, токсическое действие кислорода, инфекция, гипоксия) формируется воспаление в дыхательных путях, обусловленное активацией макрофагов и синтезом IL-6 [132].

Таким образом, такие значимые факторы риска как снижение ПФ, снижение НСТ теста спонтанного, повышение уровня В-клеток, гипериммуноглобулинемия G и M, повышение уровня IL-6 характеризуют иммунную систему детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API, особенностью которой, является напряженность иммунного реагирования, недостаточность резервных возможностей фагоцитов, способствующие персистенции и

рецидивированию бактериальной инфекции [22; 33; 42; 60]. Значимые факторы риска РСБО у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме - API отражены на рисунке (рис. 5).



Примечание: группы сравнения: основная группа (n=101) и контрольная группа (n=32).

Рисунок 5 - Предикторы рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции

В связи с этим, интересно было проанализировать микробиоту верхних дыхательных путей у детей исследовательской группы.

На основании полученных данных бактериологического исследования мазков из зева и носа микрофлора слизистых оболочек небных миндалин и носа была представлена 7 родами микроорганизмов. В биоценозе встречались штаммы рода *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Acinetobacter*, *Enterococcus*, а также грибы рода *Candida*, представленные далее на рисунке (рис. 6).

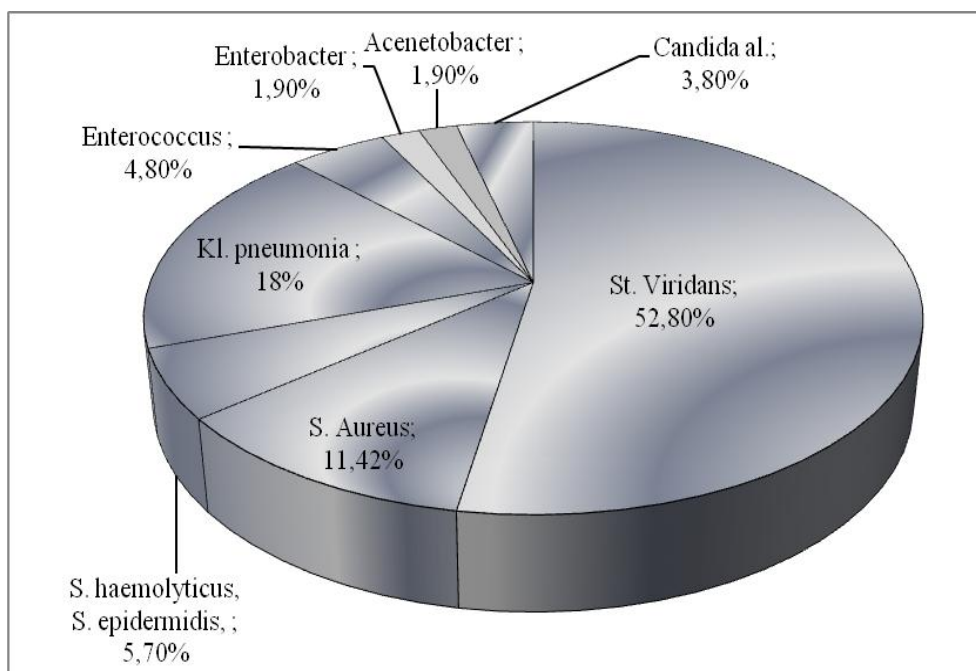


Рисунок 6 - Микробиота верхних дыхательных путей у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции

Установлено, что основным видом микрофлоры обследованных детей был *Streptococcus viridans* (обнаружен в 52,8% случаев). Стафилококковая флора формировалась за счет присутствия в биоценозе золотистого стафилококка и коагулазоотрицательных стафилококков различных видов. В 11,42 % случаев высевались штаммы *S. aureus*. Помимо патогенных видов этого микроорганизма, были коагулазоотрицательные стафилококки, такие как *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, выявленные у 5,7 % пациентов. *Klebsiella pneumonia* была выделена у 18 % детей с РСБО. *Enterococcus* определены в 4,8 % случаев, а *Enterobacter* и *Acenetobacter* - 1,9 % случаев. Высеваемость в биоптате грибов рода *Candida* составил 3,8 %. Вместе с тем, у пациентов с острым простым бронхитом ( $n = 29$ ) в биоценозе выделены только *Streptococcus viridans* и *S. Epidermidis*, *S. saprophyticus*.

У большинства детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API в 54,8% случаев микробиом слизистых оболочек верхних дыхательных путей представлен ассоциацией микроорганизмов: *Streptococcus viridans* в сочетании со *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Acenetobacter*, *Enterococcus*, грибами рода *Candida*.

Не исключается, что в условиях длительной антигенной нагрузки активируется гуморальный иммунитет, у детей с РСБО отмечается повышение уровня В-лимфоцитов, гипериммуноглобулинемии G и M, являясь причинами незавершенности иммунитета. Инициация активности через ИЛ-6 макрофагального звена иммунной системы, как неспецифического фактора защиты, приводит к повышению кислородозависимых механизмов киллинга и резервных возможностей фагоцитов на первых этапах заболевания, с последующим снижением резервных возможностей фагоцитов, как следствие срыва адаптационных возможностей [42; 60; 62; 63; 206].

На следующем этапе исследования произвели расчет отношения шанса (OR), наиболее значимые предикторы рецидивирования СБО представлены в таблице (Таблица 8).

Таблица 8 - Сравнительная характеристика значимости факторов риска рецидивирующего бронхообструктивного синдрома

Факторы риска	Отношение шансов (OR) Стандартная ошибка отношения шансов (S) (OR ±S)	Доверительный интервал 95%-й (CI) (Нижняя граница - Верхняя граница)
Проявления атопии у обследованных детей		
Атопические проявления у детей из них:	0,989±0,694	0,254-3,853
Отягощенный наследственный анамнез		
Атопия у родственников I и II линии родства	0,679±0,482	0,264-1,748
Сопутствующая патология верхних дыхательных путей		
Риносинусит	5,869±1,051	0,748-46,073
Аденоидит	6,289±1,050	0,803-49,227
Количество беременностей в анамнезе		
Не менее 3-х	7,468 ± 0,573*	2,429 - 22,95*
Количество родов в анамнезе		
Не менее 3-х	2,354±0,429*	1,014-5,461*
Экстрагенитальные заболевания матери		
Обострение хронической патологии во время беременности	1,330±0,677	0,353-5,014
Медицинское прерывание беременности	0,811±0,799	0,305-0,156
Перенесенные ОРИ во время беременности	0,811±0,799	0,305-0,156



Продолжение таблицы 9		
Факторы риска	Отношение шансов (OR) Стандартная ошибка отношения шансов (S) (OR ±S)	Доверительный интервал 95%-й (CI) (Нижняя граница - Верхняя граница)
Анемия во время беременности	0,857±0,474	0,338-2,178
Гестационный пиелонефрит	0,411±0,682	0,108-1,564
ОКС	0,880±0,702	0,223-3,483
Гестоз	1,801±0,446	0,751-4,318
Цитокиновый профиль		
Уровень в сыворотке крови IL-6 > 5,9 пг/мл	3,393±0,444*	1,420-8,106*
Показатели фагоцитоза		
Снижение ПФ	6,563±0,648*	1,864-23,365*
Повышение уровня Ig M	0,384±0,445	0,162-0,925
Повышение уровня Ig G	22,125± 0.655	6,129- 79,874
Повышение В-лимфоцитов	6,563±0,648*	1,843-23,365*

*Примечание:* группы сравнения: основная группа (n=101) и контрольная группа (n=32);

\* значимые факторы риска.

Таким образом, достоверно значимыми факторами риска развития рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме - АРІ являются:

со стороны матери - количество беременностей и родов не менее 3-х,

а со стороны ребенка - изменения в иммунограмме, такие как: снижение процента фагоцитоза, повышение В-лимфоцитов и повышение уровня в сыворотке крови IL-6.

#### ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО И ТРАНЗИТОРНОГО ФЕНОТИПОВ БРОНХООБСТРУКЦИИ

В соответствии с дизайном исследования, основываясь на возрастных, клинических, эпидемиологических особенностях у исследуемых детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме - API были выделены персистирующий и транзиторный фенотипы рецидивирующего СБО. У пациентов ( $n = 39$ ), с благоприятным исходом заболевания, в случае отсутствия рецидивов СБО в течение 6 лет наблюдения, верифицирован транзиторный фенотип СБО (Tw). В случае рецидивирования СБО в течение 6-ти лет наблюдения и трансформации заболевания в БА верифицирован персистирующий фенотип СБО (Pw), в эту группу вошли 44 ребенка. Средний возраст детей составил  $8,9 \pm 0,1$ .

Проведены гематологические исследования и сравнительный анализ полученных показателей между группами детей с персистирующим, транзиторным фенотипами СБО и контрольной группой, не выявивший достоверных различий между группами.

В гемограммах у детей не отмечалось анемического синдрома - средние показатели концентрации общего гемоглобина у детей с Tw составили  $132,5 \pm 1,8$  г/л, с Pw -  $132,6 \pm 1,9$  г/л,  $p = 0,398$  (критерий Краскела-Уоллеса). В группах сравнения достоверно значимых различий по уровню лейкоцитов не выявлено, так у детей с транзиторным фенотип СБО среднее количество лейкоцитов составило  $7,5 \pm 0,5 \cdot 10^9$ /л, а с персистирующим фенотипом -  $7,3 \pm 0,4 \cdot 10^9$ /л,  $p = 0,197$  (критерий Краскела-Уоллеса). Средние показатели нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в анализируемых группах достоверно значимо не различались в группах сравнения (Таблица 9).

Обращает на себя внимание, что по уровню средних величин эозинофилы достоверно не различаются (в группе Tw -  $3,4 \pm 0,5\%$ , в группе Pw -  $4,7 \pm 0,8\%$ ,  $p = 0,920$ ), однако средний уровень эозинофилов у пациентов с персистирующим фенотипом был выше 4%. В соответствии с литературными данными повышение уровня эозинофилов в периферической крови более 4% относится к одному из

малых прогностических критериев индекса предрасположенности к БА (API) [36; 121]. Являясь единственным малым критерием, этот показатель на первом этапе анализа не был значимым для идентификации положительного индекса предрасположенности к астме - API у исследуемых детей.

Таблица 10 - Показатели гемограмм у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

Показатели	Транзиторный фенотип СБО (Transient wheeze) (n = 39)	Персистирующий фенотип СБО (Persistent wheeze) (n = 44)	Контрольная группа (n = 32)	Критерий Краскела-Уоллеса (p ≤ 0,05)
	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	
Гемоглобин, г/л	132,5±1,8 (116,0↔150,0)	132,6±1,9 (114,0↔169,0)	130,9±1,9 (112,0↔154,0)	0,398
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,5±0,5 (3,4↔15,5)	7,3±0,4 (3,2↔12,2)	6,5±0,3 (4,0↔10,0)	0,197
Эозинофилы, %	3,4± 0,5 (1,0↔18,0)	4,7±0,8 (0,0↔11,0)	2,8±0,4 (0,0↔7,0)	0,920
Палочкоядерные гранулоциты, %	1,9±0,5 (0,0↔6,0)	0,9±0,2 (0,0↔5,0)	0,9±0,2 (0,0↔2,0)	0,136
Сегментоядерные гранулоциты, %	41,5± 2,3 (10,0↔70,0)	41,4±2,3 (16,0↔70,0)	39,3±1,9 (11,0↔70,0)	0,191
Базофилы, %	-	-	-	-
Моноциты, %	4,2± 0,5 (1,0↔16,0)	4,1±3,5 (1,0↔14,0)	4,5±0,6 (1,0↔16,0)	0,874
Лимфоциты, %	51,2±2,4 (23,0↔88,0)	49,2±2,4 (25,0↔76,0)	52,5±1,7 (28,0↔78,0)	0,126

Таким образом, при первичном скрининге, анализ изменений гематологических параметров у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим СБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API в зависимости от фенотипа позволяет выделить только - эозинофилию (содержание эозинофилов в периферической крови более 4%), относящуюся к малым критериям индекса предрасположенности к БА (API), что соответствует литературным данным [36; 121; 179].

Ключевую роль в возможности персистенции респираторных вирусов играет состояние иммунной системы ребенка. В свою очередь, вирусиндуцированные изменения иммунокомпетентных клеток могут приводить

к дальнейшему дисбалансу иммунологического равновесия, способствуя формированию воспаления и гиперреактивности дыхательных путей [21; 42]. В связи с этим, следующим шагом в исследовании было изучение адаптивного и врожденного иммунитета у детей интересующего нас возрастного диапазона с рецидивирующим СБО.

Как видно из представленной таблицы (Таблица 10), характерной особенностью иммунной системы у детей, с изучаемыми фенотипами СБО, является изменение фагоцитарной активности.

Таблица 11 - Показатели иммунологического исследования детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

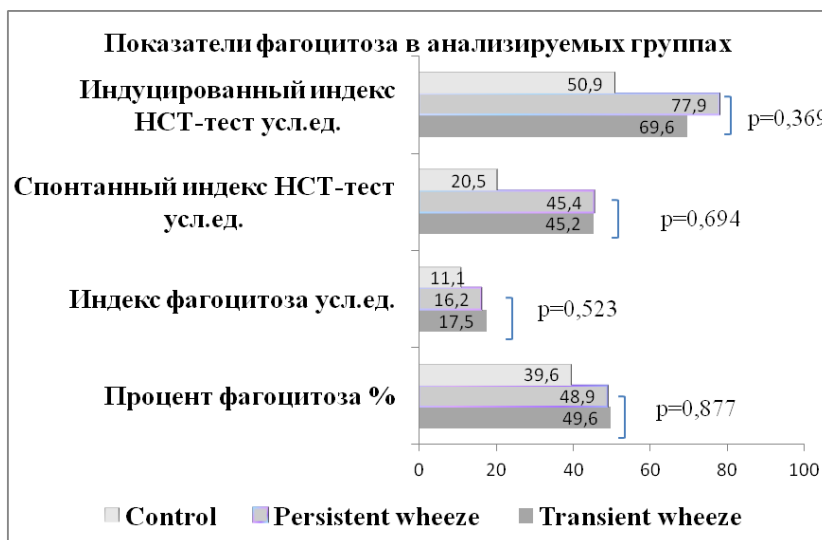
Показатели	Транзиторный фенотип СБО (Transient wheeze) (n = 39)	Персистирующий фенотип СБО (Persistent wheeze) (n = 44)	Контрольная группа (n = 32)	Критерий Краскела-Уоллеса
	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	
Процент фагоцитоза %	49,6±2,7 (16,0↔76,0)	48,9±2,9 (18,0↔93,0)	39,6±3,6 (16,0↔66,0)	0,800
Индекс фагоцитоза усл.ед.	17,5±1,1** (5,8↔30,0)	16,2±1,2^ (3,2↔29,2)	11,1±1,0 (4,8↔18,2)	0,252
Спонтанный индекс НСТ-тест усл.ед.	45,2±5,5** (8,0↔162,0)	45,4±5,9^ (2,0↔198,0)	20,5±3,8 (1,0↔50,0)	0,078
Индукцированный индекс НСТ-тест усл.ед.	69,6±5,0* (16,0↔125,0)	77,9±5,2^^ (14,0↔197,0)	50,9±2,2 (23,0↔84,0)	0,217
Т лимфоциты Е-РОК %	51,3±1,3 (38,0↔64,0)	53,5±0,9 (44,0↔68,0)	53,8±2,2 (41,0↔68,0)	0,273
В лимфоциты ЕМ-РОК %	12,9±0,74 (6,0↔24,0)	14,1±0,5 (7,0↔21,0)	12,7±0,6 (7,0↔19,0)	0,119
Ig А г/л	1,6±0,1 (0,3↔4,4)	1,7±0,1 (0,3↔3,4)	1,6±0,2 (0,4↔2,4)	0,750
Ig G г/л	12,9±0,7 (1,8↔22,4)	12,4±0,8 (1,2↔28,2)	11,7±1,2 (5,0↔19,7)	0,255
Ig М г/л	1,1±0,8 (0,4↔3,1)	1,6±0,5 (0,2↔2,3)	0,9±0,1 (0,4↔2,2)	0,160
Ig E МЕ/мл	31,6±1,8 (17,8↔61,50)	51,4±3,3*** (16,3↔97,0)	30,6±2,3 (16,9↔48,0)	0,001
ЦИК усл.ед.	10,47±1,3 (2,0↔35,0)	13,23±1,2^^^ (1,0↔33,0)	13,2±2,2 (6,0↔35,0)	0,001

Примечание: Критерий Манна-Уитни ( $p_1^* \leq 0,05$ ,  $p_1^{**} \leq 0,01$ ) при сравнении группы Transient wheeze с контролем и  $p_2^{\wedge} \leq 0,05$ ,  $p_2^{\wedge\wedge} \leq 0,01$ ,  $p_2^{\wedge\wedge\wedge} \leq 0,001$  при сравнении группы Persistent wheeze с контролем

При попарном сравнении исследуемых групп с группой контроля достоверно значимые различия выявлены по уровню ИФ, так у детей с транзиторным фенотипом средний уровень ИФ был выше чем в контроле и составил  $17,5 \pm 1,1$  ( $p = 0,019$ , критерий Манна - Уитни), у детей с персистирующим фенотипом -  $16,2 \pm 1,2$  ( $p = 0,002$ , критерий Манна - Уитни).

Оценивая функциональную активность фагоцитов обнаружено, что уровни показателя НСТ – теста в обеих анализируемых группах достоверно значимо выше, чем в контрольной, так у детей с транзиторным фенотипом спонтанный индекс НСТ - тест составил  $45,2 \pm 5,5$  усл.ед. ( $p = 0,024$ , критерий Манна - Уитни), индуцированный индекс НСТ - тест -  $69,6 \pm 5,0$  усл.ед. ( $p = 0,009$ , критерий Манна - Уитни), у детей с персистирующим фенотипом средний показатель спонтанного индекса НСТ - тест составил  $45,4 \pm 5,9$  усл.ед. ( $p = 0,040$ , критерий Манна - Уитни), а индуцированного индекса НСТ - тест  $77,9 \pm 5,2$  усл.ед. ( $p = 0,003$ , критерий Манна - Уитни).

Достоверно значимые межгрупповые различия показателей фагоцитоза у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами СБО не были выявлены (рис. 7).



*Примечание:* на рисунке представлены значения p (Критерий Манна – Уитни) при сравнении группы Persistent wheeze с группой Transient wheeze.

Рисунок 7 - Показатели фагоцитоза у детей с персистирующим, транзиторным фенотипами бронхообструкции и контрольной группой

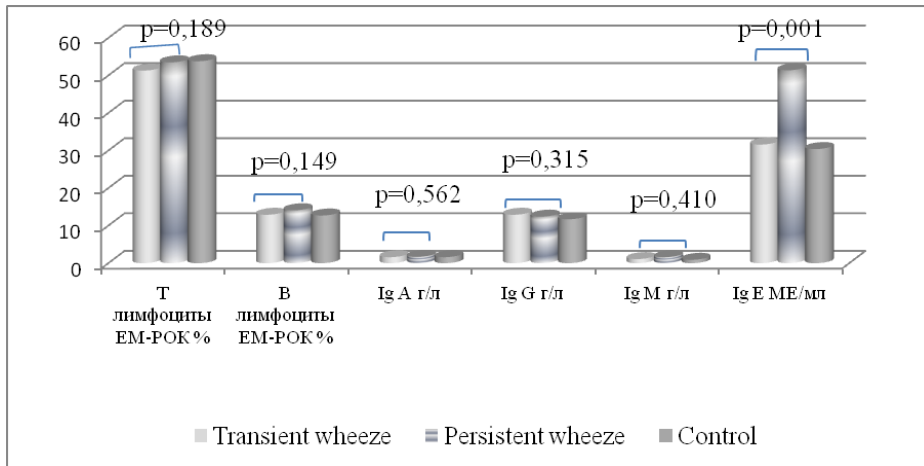
Таким образом, изменения в иммунограмме у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами СБО характеризуются усилением поглотительной способности фагоцитов и их функциональных особенностей, путем активации кислородозависимых механизмов киллинга. Известно, что активация фагоцитов является не только эффектором элиминационных, но и деструктивных процессов в организме, что послужило основанием для изучения цитокиновой регуляции иммунитета. [11;62; 63; 206]

Анализ показателей активности Т- и В - клеточного звеньев иммунитета у детей с Transient wheeze и Persistent wheeze показал отсутствие достоверно значимых различий в обеих группах, в сравнении с контролем. Количество Т - лимфоцитов составило  $51,3 \pm 1,3 \%$  в группе Tw, в группе Pw –  $53,5 \pm 0,9 \%$  ( $p = 0,273$ , критерий Краскера-Уоллеса). Уровень В - лимфоцитов составил  $12,9 \pm 0,7\%$  в группе Transient wheeze, в группе Persistent wheeze -  $14,1 \pm 0,5\%$ , ( $p = 0,119$ , критерий Краскера-Уоллеса).

В нашем исследовании средний уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей как с Tw, так и с Pw не отличался от средних показателей группы контроля. Уровень Ig A у детей как в группе Tw -  $1,6 \pm 0,1\text{г/л}$ , группе Pw составил –  $1,7 \pm 0,1\text{г/л}$  ( $p = 0,750$ , критерий Краскела-Уоллеса). Среднее значение уровня Ig G составило  $12,9 \pm 0,7\text{г/л}$  и  $12,4 \pm 0,8 \text{г/л}$  ( $p = 0,250$ , критерий Краскера-Уоллеса), а IgM -  $1,1 \pm 0,8\text{г/л}$  и  $1,6 \pm 0,5\text{г/л}$  соответственно,  $p = 0,160$  (критерий Краскера-Уоллеса).

Из анализируемых показателей выделили наиболее чувствительный критерий иммунограммы – IgE, его средний уровень у детей с Tw составил  $31,6 \pm 1,8 \text{МЕ/мл}$ , а у детей с Pw –  $51,4 \pm 3,3 \text{МЕ/мл}$ , при  $p = 0,001$  (критерий Краскела-Уоллеса). Результаты исследования соответствуют данным полученным ранее отечественными и зарубежными авторами [32; 45].

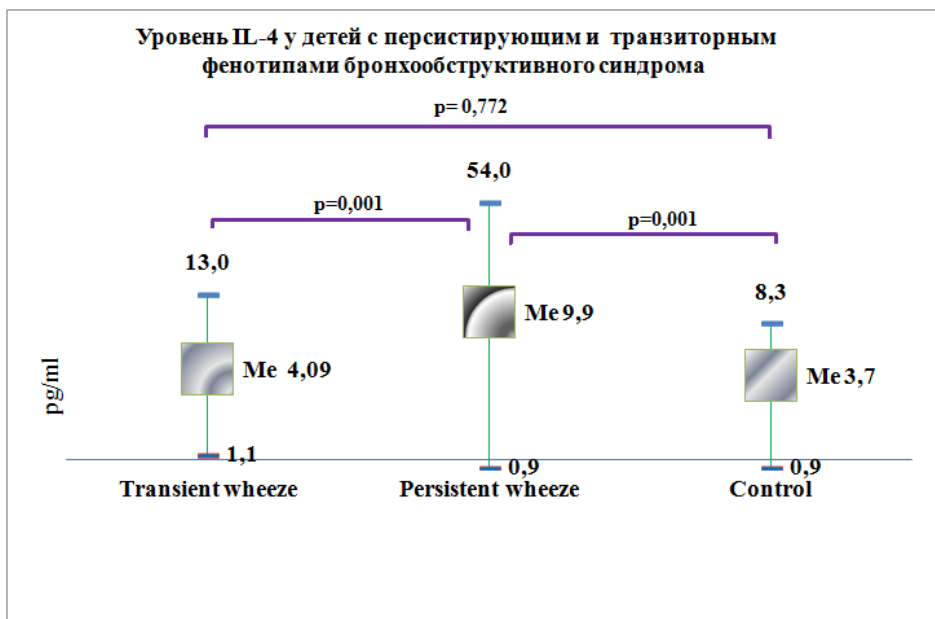
Обращает на себя внимание, что выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции не имеют межгрупповых отличий, за исключением уровня IgE (рис.8).



*Примечание:* на рисунке представлены значения  $p$  (Критерий Манна – Уитни) при сравнении группы Persistent wheeze с группой Transient wheeze.

Рисунок 8 - Показатели иммунограммы у детей с персистирующим, транзиторным фенотипами бронхообструкции и контрольной группой

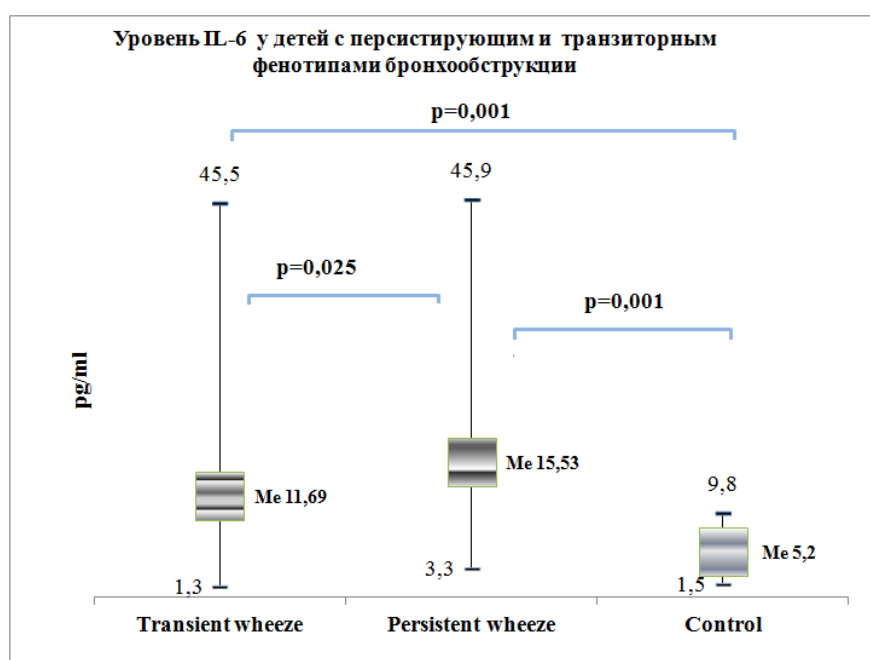
Приоритетом в исследовании стало изучение цитокиновой регуляции врожденного и приобретенного иммунитета у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами СБО. Уровень изучаемых цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) у обследованных детей значительно различался между группами ( $p \leq 0,05$ , критерий Краскела-Уоллеса) (рис. 9-12).



*Примечание:* Критерий Манна – Уитни ( $p \leq 0,05$ )

Рисунок 2 - Уровень IL-4 у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции в сравнении с контрольной группой

Обращает на себя внимание, что уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 у детей с персистирующим фенотипом СБО был выше в сравнении с контрольной группой, в отличие от пациентов с транзиторным фенотипом СБО, у которых значимые различия определены только по уровню ИЛ-6, а уровень ИЛ-4 и ИЛ-8 практически не отличался от уровня этих цитокинов в контрольной группе. Результаты представлены на рисунках (рис. 9-12).



Примечание: Критерий Манна – Уитни ( $p \leq 0,05$ )

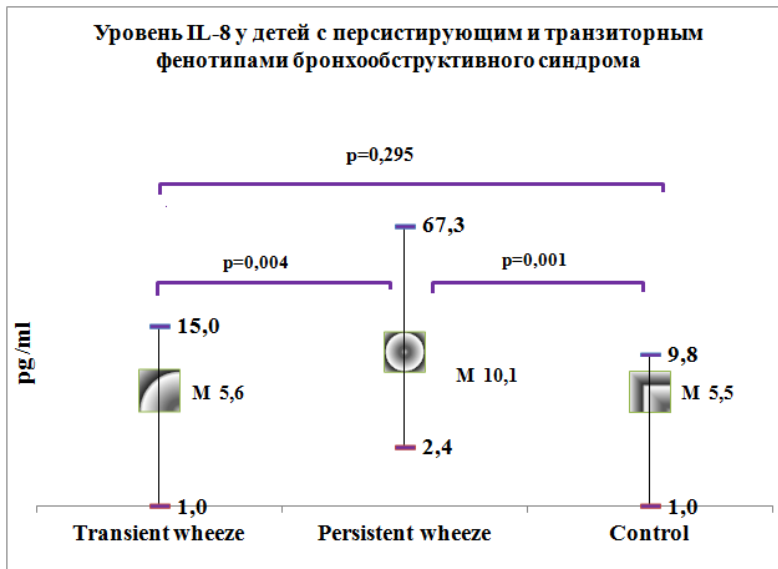
Рисунок 10 - Уровень ИЛ-6 у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции в сравнении с контрольной группой

При парном сравнительном анализе выявлено достоверно значимое различие между группами сравнения по уровням ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 ( $p \leq 0,05$ , критерий Манна-Уитни). Так в Tw группе уровень ИЛ-8 составил  $5,6 \pm 0,6$  пг/мл, в группе Pw -  $10,1 \pm 1,6$  пг/мл ( $p = 0,004$ ); уровень ИЛ-6 у детей с транзиторным и персистирующим СБО был равен  $11,7 \pm 1,4$  пг/мл и  $15,5 \pm 1,4$  пг/мл соответственно ( $p = 0,025$ ); уровень ИЛ-4 в группе с транзиторным фенотипом СБО -  $4,1 \pm 0,4$ , в группе с персистирующим фенотипом -  $9,9 \pm 1,5$  ( $p=0,001$ ).

Результаты исследования демонстрируют различия цитокинового ответа у детей с Tw и Pw, обусловленные гетерогенностью рецидивирующего синдрома



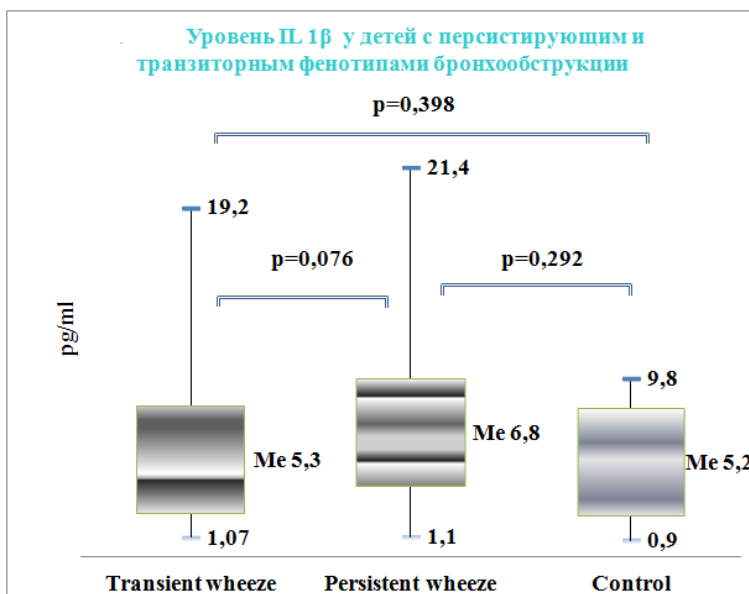
бронхиальной обструкции, которые можно использовать для фенотипирования и прогноза БА.



Примечание: Критерий Манна – Уитни ( $p \leq 0,05$ )

Рисунок 3 - Уровень IL-8 у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции в сравнении с контрольной группой

Показатель IL-1 $\beta$  в обеих группах исследования был близок к контрольному ( $p > 0,05$ ; критерий Манна — Уитни) (Рисунок 12).



Примечание: Критерий Манна – Уитни ( $p \leq 0,05$ )

Рисунок 4 - Уровень IL-1 $\beta$  у детей с персистирующим, транзиторным фенотипами и контрольной группой

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом СБО статистически значимо повышаются концентрации как провоспалительных (IL-6, IL-8), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4), в сравнение, как с группой контроля, так и с группой детей с транзиторным фенотипом (Таблица 11).

Таблица 12 - Уровни изучаемых цитокинов у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами в сравнении с контрольной группой

Показатель	Транзиторный фенотип СБО (Transient wheeze) (n = 39)	Персистирующий фенотип СБО (Persistent wheeze) (n = 44)	Контрольная группа (n = 32)	Критерий Краскела-Уоллеса
	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	M±m (min↔max)	
IL - 1β пг/мл	5,2 ± 0,7 1,1 ↔ 21,4	6,8 ± 0,7 1,1 ↔ 19,2	5,2 ± 0,5 0,9 ↔ 9,8	0,148
IL - 4 пг/мл	4,1*** ± 0,4 1,1 ↔ 13,0	9,9*** ± 1,5 0,9 ↔ 54,0	3,8 ± 0,4 0,9 ↔ 8,3	0,001
IL - 6 пг/мл	11,7* ± 1,4 1,3 ↔ 45,5	15,5* ± 1,4 3,3 ↔ 45,9	5,2 ± 0,5 1,5 ↔ 9,8	0,042
IL - 8 пг/мл	5,6** ± 0,6 1,0 ↔ 15,0	10,1** ± 1,6 2,43 ↔ 67,26	5,5 ± 0,5 1,0 ↔ 9,8	0,010

*Примечания:* критерий Манна-Уитни различия между группами сравнения (Transient wheeze, Persistent wheeze), p\* ≤ 0,05, p\*\* ≤ 0,005, p\*\*\* ≤ 0,001

Считается, что повышение уровня провоспалительных цитокинов является особенностью созревания иммунологического процесса в раннем возрасте. Вполне вероятно, что у детей раннего возраста с повторяющимися, вирусиндуцированными СБО, уровень провоспалительных цитокинов высок [152].

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции отмечается экспрессия медиаторов воспаления как Th2, так и Th1 - иммунного ответа, что, по-видимому, объясняется вовлечением в патологический процесс более одного иммунного механизма, запускающего каскад патологических событий, направленных на поддержание воспалительных реакций, приводящих к гиперреактивности дыхательных путей.

Таким образом, высокие уровни - IL-4, IL-8, могут быть биомаркерами для исходного фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста, с последующим прогнозом риска развития бронхиальной астмы, что нацелит на персонифицированную профилактику заболевания.

На следующем шаге оценивали клинико-прогностическое значение факторов риска для каждого фенотипа бронхообструкции.

Из эндогенных факторов риска оценивали: наследственную предрасположенность к атопии и бронхиальной астме, а именно, указание в анамнезе у матери, отца, братьев и сестер, бабушек и дедушек и других родственников на БА, аллергический ринит, бытовую, пищевую и медикаментозную аллергию; наследственную предрасположенность; выявление аллергии в анамнезе (пищевая, бытовая, пыльцевая, эпидермальная, медикаментозная аллергия); данные соматического статуса - наличие хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, патологии ЛОР-органов; гендерные и возрастные особенности; факторы акушерского анамнеза (частота беременностей и родов, случаи анте- или интранатальной гибели плода, искусственное прерывание беременности); особенности течения настоящей беременности (угроза прерывания беременности, токсикоз, анемия, перенесенные острые респираторные заболевания во время беременности, сопутствующая хроническая патология у беременной, фетоплацентарная недостаточность; особенности родоразрешения (кесарево сечение); анте и/или постнатальные факторы развития ребенка (гестационный возраст, массо-ростовые особенности новорожденного, грудное вскармливание, и др.); лабораторные показатели (уровень общего гемоглобина, уровня лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, СОЭ; IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8; уровень Ig A, M, G, E, уровень показателей фагоцитоза и клеточного иммунитета).

Экзогенные факторы: социально-гигиенические (место жительства, курение матери и/или членов семьи, наличие двух и более детей в семье). В дальнейшем, мы не включили социально-экономические факторы, поскольку их

распространенность и интерпретация, может различаться между группами населения, и, следовательно, влиять на информативность инструмента прогнозирования.

Анализировали временные и эпидемиологические данные – посещение детского сада, возраст ребенка, при появлении первого синдрома бронхиальной обструкции, рецидивы бронхиальной обструкции после перенесенной пневмонии.

Одним из значимых факторов риска в формировании БА, по данным современной литературы, является атопия. В нашем исследовании встречаемость атопии у детей с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции составило 25 (56,8%), в группе детей с транзиторным синдромом бронхиальной обструкции 14 (35,9%). Атопия у детей была представлена проявлениями пищевой аллергии, которая отмечалась у 11 (25,0%) исследуемых с персистирующим СБО, и 4 (10,3%) детей с транзиторным СБО; сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 2(4,5%) детей с персистирующим синдромом СБО, и 2 (22,2%) детей с транзиторным фенотипом СБО; медикаментозная аллергия встречалась у 11 (25,0 %) детей с персистирующим СБО, и у 6 (15,4%) с транзиторным СБО. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в исследуемых группах не была выявлена, вероятнее всего из-за возрастных особенностей исследуемых.

Анализируя встречаемость наследственной предрасположенности к рецидивированию СБО мы выявили 5 (11,4%), и 2 (5,1%) случаев проявлений атопии у матерей детей с персистирующим и транзиторным СБО соответственно, при этом атопия проявлялась в виде пищевой, пыльцевой и медикаментозной аллергии. Частота встречаемости атопии у отцов составила 3 (6,8%) и 2 (5,1%) в группах исследуемых детей с персистирующим и транзиторным СБО соответственно. Встречаемость атопии у бабушки и дедушки составило 3(6,8%), у других близких родственников 5(11,4%) случаев в группе с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции, в группе с транзиторным фенотипом атопии у близких родственников не выявлено.

Сравнительный анализ гендерных особенностей показал преобладание мальчиков в обеих исследуемых группах, так в группе детей с персистирующим фенотипом СБО мальчиков было 26 (59,1%), девочек 18 (40,9%), в группе с транзиторным фенотипом СБО превалирование мужского пола было очевиднее – мальчиков 28 (71,7%), девочек 11 (28,3%), результаты представлены на (Рисунок 13).

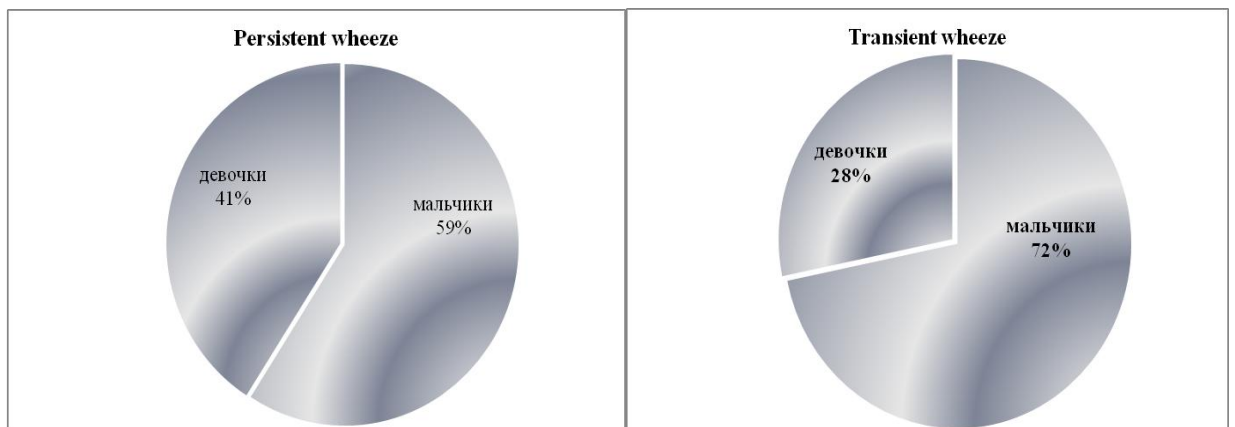


Рисунок 5 - Гендерная характеристика персистирующего и транзиторного фенотипов бронхообструкции у детей

В литературе имеются убедительные данные о значимости гендерного признака, определяя мужской пол, как значимый фактор риска реализации БА у детей раннего и дошкольного возраста с РСБО [60; 145; 204; 205].

В своей работе мы предполагали определить временной фактор возникновения заболевания и выделили детей, у которых дебют заболевания отмечался на первом году жизни – 15(34,1%) в группе детей с персистирующим фенотипом РСБО и 12(30,8%) в группе с Tw. Дебют заболевания на 2-3году жизни отмечался у 14(51,8%) в первой группе, 16(41,0%) – во второй группе. У остальных детей дебют заболевания отмечался в более позднем возрасте (рис. 14).

Показатели гемограмм и иммунограмм исследуемых детей оценивали с помощью референтных значений с учетом возрастных особенностей. Результаты исследований преобразовывали в порядковые величины – выше или ниже коридора референтных значений, с последующим частотным анализом критерия.

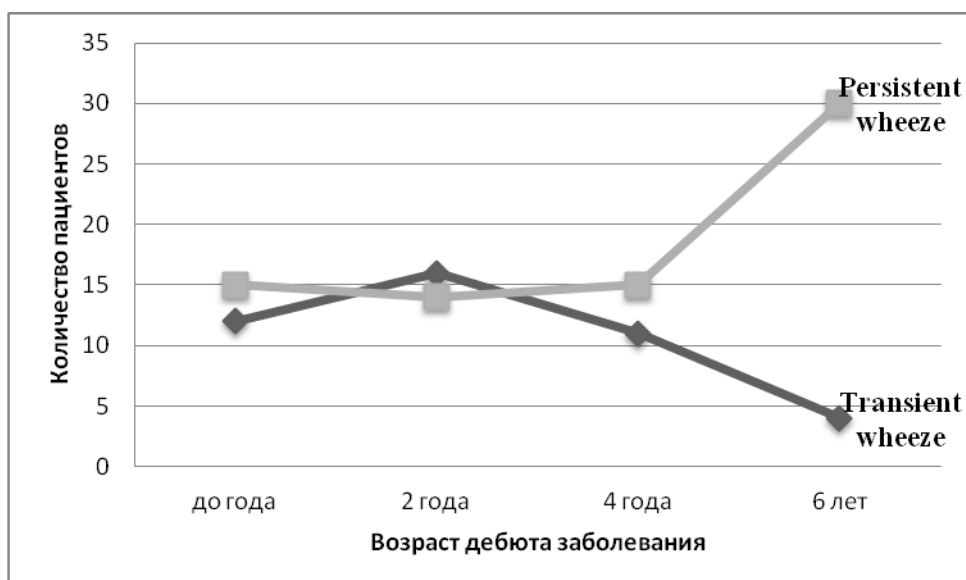


Рисунок 6 - Траектории дебюта бронхообструктивного синдрома у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции

Проводимые нами гематологические исследования выявили ряд изменений показателей гемограммы: снижение гемоглобина у 1 (2,2%) в группе с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции, 1 (2,5%) у детей с персистирующим СБО; лейкоцитоз 6 (13,6%) в первой группе, 2 (5,1%) во второй группе детей; лейкопения 37(84,0%) в первой группе, 2 (5,1%) во второй группе; эозинофилия 16 (36,3%) в первой группе, 2 (5,1%) во второй группе, нейтрофилез 14 (31,8%), во второй группе 3 (7,6%), лимфоцитоз 18 (40,9%) в первой группе, 2 (5,1%) во второй группе, моноцитоз 15 (34,0%) в первой группе, 3 (7,6%) во второй. Вместе с тем, существенных различий между группами с РСБО не выявлено.

Изменения в иммунограмме у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами СБО характеризуются усилением функциональных особенностей фагоцитов путем активации кислородозависимых механизмов киллинга у 20 (51,3%) детей в Tw группе и 22 (50%) в Pw группе. Недостаточность кислородозависимого метаболизма фагоцитов определена у 2 (5%) детей с Transient wheeze и у 7 (15,9%) с Persistent wheeze.

При исследовании показателей функциональной активности фагоцитарного звена иммунитета выявлено снижение процента фагоцитоза у 24 (46,2%) детей с

персистирующим СБО и 21 (42,8%) с транзиторным СБО. В связи с этим, обращает на себя внимание активация кислородозависимых механизмов киллинга у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции, так повышение спонтанного НСТ и стимулированного индекса НСТ выявлено у 22 (50,0%), 12 (27,2%) детей с персистирующим фенотипом соответственно, у 20 (51,2%) и 7 (17,9%) – с транзиторным фенотипом СБО соответственно, которую можно расценить как компенсаторный механизм для улучшения функциональной активности фагоцитов.

При этом, уменьшение количества общих Т - лимфоцитов в группе Рw выявлено у 10 (25,6%) пациентов, в группе Тw - у 4 (9,1%). Снижение В - лимфоцитов отмечалось у 8 (20,5 %) детей с транзиторным СБО и у 6 (13,6 %) детей с персистирующим СБО.

Наряду с этим, у 2 (4,5 %) пациентов в Рw группе и 3 (7,6 %) - Тw группе, отмечалась гипоиммуноглобулинемия Ig А. при этом гипоиммуноглобулинемия G отмечена у 9 (23,0 %) обследованных детей в группе Тw, и 6 (13,6 %) в Рw группе; Снижение уровня Ig М отмечено у 5 (11,3 %) детей Тw группы и 2 (5,1%) детей Рw группы. По данным разных исследований более чем у трети детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями отмечается транзиторная гипоиммуноглобулинемия (сывороточные IgA, IgG, IgM) [33; 58]. Результаты наших исследований свидетельствуют о более низкой частоте встречаемости недостаточности гуморального звена иммунитета.

Таким образом, анализируя факторы риска персистирующего и транзиторного фенотипов СБО, определили как общие тенденции, так и различия, что способствовало их дальнейшему изучению.

На следующем этапе логистического анализа оценивали относительный риск (RR) наиболее значимых факторов риска изучаемых фенотипов.

Изучая факторы риска персистирующего фенотипа бронхиальной обструкции было выявлено, что проявления атопии у исследуемых детей, повышает вероятность реализации БА в 2,4 раза ( $RR = 2,42 \pm 0,18$ ; 95%CI: 1,69 - 3,47), при этом наиболее значимыми проявлениями атопии у детей раннего

возраста является пищевая ( $RR = 1,72 \pm 0,15$ ; 95%CI: 1,29 - 2,29) и медикаментозная аллергии ( $RR = 1,72 \pm 0,15$ ; 95%CI: 1,29 - 2,29). Не менее важным фактором для Pw является наследственная предрасположенность к атопии ( $RR = 2,43 \pm 0,18$ ; 95%CI: 1,69 – 3,47), для Tw достоверного значения не имеет ( $RR = 1,25 \pm 0,16$ ; 95%CI: 0,92 – 1,19) (Таблица 12).

Таблица 13 - Сравнительный анализ факторов риска у детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции и контрольной группой

Факторы риска	Относительный риск (RR) Стандартная ошибка относительного риска (S) (RR ±S)	(Нижняя - верхняя границы 95 % доверительного интервала) (95% CI)	Индекс потенциального вреда (NNH)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Проявления атопии у обследованных детей					
Атопические проявления у детей из них:	2,42 ± 0,18	1,69 – 3,47*	1,77	0,57	0,97
Пищевая аллергия	1,72 ± 0,15	1,29 – 2,29*	2,60	0,25	0,97
Бытовая аллергия	1,55 ± 0,44	0,65 – 3,65	4,25	0,08	0,97
Медикаментозная аллергия	1,72 ± 0,15	1,29 – 2,29*	2,60	0,25	0,97
Отягощенный наследственный анамнез					
Атопия у матери (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	1,06 ± 0,29	0,59 – 1,88	29,33	0,11	0,90
Атопия у отца (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	1,28 ± 0,30	0,70 – 2,33	6,09	0,07	0,97
Возраст возникновения первого эпизода СБО					
До года	1,87 ± 0,15	1,40 – 2,49*	2,29	0,34	0,97
2-3 года	1,83 ± 0,14	1,38 – 2,44*	2,35	0,31	0,97
Сопутствующая патология					
Риносинусит	4,09 ± 1,1	0,52 – 32,28	9,71	0,86	0,43
Аденоидит	4,77 ± 1,0	0,62 – 36,83	7,95	0,87	0,44
Количество беременностей в анамнезе у матери					
3 и более	1,84 ± 0,26	1,09 – 3,09*	3,08	0,77	0,53



Продолжение таблицы 12					
Факторы риска	Относительный риск (RR) Стандартная ошибка относительного риска (S) (RR ±S)	(Нижняя - верхняя границы 95 % доверительного интервала) (95% CI)	Индекс потенциального вреда (NNH)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
<b>Экстрагенитальные заболевания матери</b>					
Обострение хронической патологии во время беременности	1,36 ± 0,23	0,86 – 2,16	4,96	0,15	0,93
<b>Масса-ростовые показатели при рождении</b>					
Масса более 4000г	1,42 ± 0,19	0,97 – 2,05	4,21	0,18	0,93
<b>Лабораторные показатели исследования периферической крови</b>					
Лейкопения	2,54 ± 0,33	1,33 – 4,84*	2,23	0,84	0,57
Эозинофилия	1,54±0,17	1,10 – 2,16*	3,55	0,36	0,87
<b>Исследование цитокинового профиля</b>					
Уровень в сыворотке крови IL-1β >5 пг/мл	1,92 ± 0,24	1,19 – 3,09*	2,80	0,73	0,63
Уровень в сыворотке крови IL-4>10 пг/мл	1,54 ± 0,17	1,10 – 2,16*	3,55	0,36	0,87
Уровень в сыворотке крови IL-6 > 5,9 пг/мл	1,73 ± 0,22	1,11 – 2,67*	3,25	0,68	0,63
Уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл	2,08 ± 0,37	1,00 – 4,31*	4,24	0,74	0,51
<b>Анализ иммунограммы</b>					
Снижение IgA	1,36 ± 1,20	0,13 – 14,37	82,50	0,67	0,41
Повышение IgG	2,80 ± 0,23	1,77 – 4,43*	1,70	0,75	0,90
IgE>52 МЕ/мл	2.46±0,167	1,77 – 3,41*	1,67	0,45	0,97

Ранний старт заболевания, а именно дебют СБО на первом году жизни (RR=1,91±0,16; 95% CI: 1,39-2,62; RR=1,87±0,15; 95% CI: 1,53-2,95), и в первые 2-3 года жизни (RR = 2,12±0,17; 95%CI: 1,53-2,95; RR=1,83±0,14; 95%CI: 1,38-2,44) у детей как с транзиторным, так и с персистирующим фенотипом существенно повышают риск рецидивирования СБО.

Патология верхних дыхательных путей потенцирует рецидивирование СБО у детей с транзиторным фенотипом бронхообструкции: риносинусит ( $RR = 1,87 \pm 0,16$ ; 95% CI: 1,36-2,55), аденоидит ( $RR = 1,87 \pm 0,16$ ; 95% CI: 1,36-2,55).

Наибольший интерес представляет изучение гематологических факторов. У детей с персистирующим фенотипом в гемограмме отмечаются следующие значимые изменения: эозинофилия ( $RR = 1,54 \pm 0,17$ ; 95% CI: 1,10 – 2,16), лейкопения ( $RR = 2,54 \pm 0,33$ ; 95% CI: 1,33 – 4,84). У детей с транзиторным фенотипом изучаемые факторы не несут своей информативности.

Для обоих изучаемых фенотипов гиперглобулинемия G значимый критерий, так повышение IgG в 3 раза повышает риск реализации транзиторного фенотипа ( $RR = 3,1 \pm 0,26$ ; 95% CI: 1,87 – 5,20), для персистирующего фенотипа СБО относительный риск составил –  $RR = 2,8 \pm 0,23$ , при 95% CI: 1,77 – 4,43 (Таблица 12).

Изучая цитокиновый профиль у детей с рецидивирующим СБО, пришли к выводу, что у детей с транзиторным фенотипом СБО высокий уровень IL-6 ( $RR = 1,63 \pm 0,23$ ; 95% CI: 1,04 – 2,57) повышает риск развития РСБО, в то время как у детей с персистирующим фенотипом достоверно значимыми факторами риска рецидивирования СБО, с высокой вероятностью реализации БА, являются увеличение уровней всех изучаемых интерлейкинов: IL-1 $\beta$  ( $RR = 1,92 \pm 0,24$ ; 95% CI: 1,19 – 3,09), IL-4 ( $RR = 1,54 \pm 0,17$ ; 95% CI: 1,10 – 2,16), IL-6 ( $RR = 1,73 \pm 0,22$ ; 95% CI: 1,11 – 2,67), IL-8 ( $RR = 2,08 \pm 0,373$ ; 95% CI: 1,0 – 4,31). Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции отмечается экспрессия медиаторов воспаления как Th2, так и Th1 – иммунного ответа, что, по-видимому, объясняется вовлечением в патологический процесс более одного иммунного механизма, запускающего каскад патологических событий, направленных на поддержание воспалительных реакций и приводящих к гиперреактивности дыхательных путей (Таблица 13).

Таким образом, цитокиновый профиль различный у детей с транзиторным и персистирующим фенотипами бронхообструкции, что определяет их этиопатогенетические особенности.

Таблица 14 - Сравнительный анализ факторов риска у детей с транзиторным фенотипом в сравнении с контрольной группой

Факторы риска	Относительный риск (RR) Стандартная ошибка относительного риска (S) (RR ±S)	(Нижняя - верхняя границы 95% доверительного интервала) (95% CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Проявления атопии у обследованных детей					
Атопические проявления у детей из них:	2,15 ± 0,46	0,87 – 5,31	5,20	0,74	0,50
Пищевая аллергия	1,46 ± 0,25	0,89 – 2,39	3,95	0,10	0,96
Бытовая аллергия	1,19 ± 0,43	0,51 – 2,72	9,42	0,05	0,96
Медикаментозная аллергия	0,77 ± 1,39	0,05 – 11,80	130,00	0,50	0,43
Отягощенный наследственный анамнез					
Атопия у матери (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая сенсебилизация)	0,69 ± 0,56	0,23 – 2,06	5,61	0,05	0,90
Атопия у отца (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая сенсебилизация)	1,19 ± 0,42	0,51 – 2,72	9,42	0,05	0,90
Возраст возникновения первого эпизода СБО					
До года	1,91 ± 0,16*	1,39 – 2,62*	2,26	0,30	0,97
2-3 года	2,12 ± 0,17*	1,53 – 2,95*	2,00	0,41	0,97
Сопутствующая патология					
Риносинусит	1,87 ± 0,16*	1,36 – 2,55*	2,35	0,28	0,97
Аденоидит	1,87 ± 0,16*	1,36 – 2,55*	2,35	0,28	0,97
Количество беременностей в анамнезе					
3 и более	1,08 ± 0,21	0,71 – 1,64	22,04	0,51	0,53
Экстрагенитальные заболевания матери					
Обострение хронической патологии во время беременности	1,45 ± 0,21	0,96 – 2,22	4,09	0,17	0,93
Массо-ростовые показатели при рождении					
Масса более 4000г	1,18 ± 0,43	0,51 – 2,72	9,42	0,05	0,97
Лабораторные показатели исследования периферической крови					
Лейкопения	0,19 ± 0,66	0,05 – 0,71	1,81	0,05	0,56
Эозинофилия	0,56 ± 0,58	0,18 – 1,79	3,94	0,05	0,87
Исследование цитокинового профиля					
Уровень в сыворотке крови IL-1β >5 пг/мл	0,83 ± 0,24	0,52 - 1,36	10,44	0,28	0,63
Уровень в сыворотке крови IL-4 >10 пг/мл	0,56 ± 0,58	0,18 – 1,79	3,97	0,05	0,87

Продолжение таблицы 13					
Факторы риска	Относительный риск (RR) Стандартная ошибка относительного риска (S) (RR ±S)	(Нижняя - верхняя границы 95% доверительно го интервала) (95% CI)	Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)
Уровень в сыворотке крови IL-6 > 5,9 пг/мл	1,63 ± 0,23*	1,04 – 2,57*	3,70	0,64	0,63
Уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл	0,63 ± 0,41	0,26 – 1,35	4,17	0,10	0,76
Анализ иммунограммы					
Снижение Ig A	1,35 ± 0,30	0,74 – 2,48	5,09	0,07	0,96
Повышение Ig G	3,12 ± 0,26*	1,87 – 5,20*	1,62	0,71	0,90

Примечание: \*  $p < 0,05$

На следующем этапе своего исследования проводили сравнительный анализ значимости, выявленных факторов риска персистирующего и транзиторного фенотипов СБО. Интересен тот факт, что пищевая сенсibilизация ( $p = 0,021$ ) и медикаментозная аллергия ( $p = 0,021$ ) существенно влияют на формирование персистирующего фенотипа бронхиальной обструкции. Для транзиторного фенотипа наиболее значимыми были заболевания верхних дыхательных путей: риносинусит ( $p = 0,008$ ), аденоидит ( $p = 0,008$ ) (Таблица 14).

Таблица 15 - Анализ значимости факторов риска у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

Факторы риска	Транзиторный фенотип и Контрольная группа (Точный критерий Фишера (двусторонний) $p < 0,05$ )	Персистирующий фенотип и Контрольная группа (Точный критерий Фишера (двусторонний) $p < 0,05$ )
Проявления атопии у обследованных детей		
Пищевая аллергия	0,378	0,021*
Медикаментозная аллергия	0,128	0,021*
Суммарный показатель атопии	0,079	0,001***
Отягощенный наследственный анамнез		
Атопия у матери (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	0,646	1,000

Продолжение таблицы 14		
Факторы риска	Транзиторный фенотип и Контрольная группа (Точный критерий Фишера (двусторонний) $p < 0,05$ )	Персистирующий фенотип и Контрольная группа (Точный критерий Фишера (двусторонний) $p < 0,05$ )
Атопия у отца (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	1,000	1,000
Возраст возникновения первого эпизода СБО		
До года	0,004**	0,001***
2-3 года	0,001***	0,002**
Сопутствующая патология		
Риносинусит	0,008**	0,229
Аденоидит	0,008**	0,134
Количество беременностей в анамнезе у матери		
3 и более	0,809	0,012*
Экстрагенитальные заболевания матери		
Обострение хронической патологии во время беременности	1,000	1,000
Массо-ростовые показатели при рождении		
Масса более 4000г	1,000	0,074
Лабораторные показатели исследования периферической крови		
Лейкопения	1,000	0,001***
Эозинофилия	0,392	0,034*
Исследование цитокинового профиля		
Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >5 пг/мл	0,602	0,003**
Уровень в сыворотке крови IL-4 >10 пг/мл	0,392	0,034*
Уровень в сыворотке крови IL-6 > 5,9 пг/мл	0,030*	0,009**
Уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл	0,189	0,008**
Анализ иммунограммы		
Снижение Ig A	0,627	1,000
Повышение Ig G	0,001***	0,001***

Примечание: \*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,005$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$

Исследуемые гематологические маркеры такие как: эозинофилия ( $p=0,034$ ), лейкопения ( $p=0,001$ ) значимы для персистирующего фенотипа. В отличие от транзиторного фенотипа, не имеющего гематологических критериев.

Сравнительный анализ иммунологических маркеров показал значительные различия цитокиновой регуляции иммунного ответа у детей изучаемых фенотипов, обосновывающие мультифакторность и гетерогенность

рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции. Идентификация биомаркеров иммунного ответа фенотипов бронхообструкции, позволит верифицировать их и персонализировано подойти к вопросам реабилитации.

Применяя пошаговое исключение предикторов с учетом достоверности, построили модель клинико-патогенетического варианта фенотипа бронхообструкции (Tw – wheeze) с высоким риском трансформации в БА (Таблица 15).

Таблица 16 - Сравнительный анализ величин эффекта предикторов персистирующего фенотипа бронхообструкции у детей

Предикторы	Значение критерия $\chi^2$ с поправкой Йейтса	Уровень значимости $p < 0,05$	Значение Критерия $\phi^{\wedge}$
Проявления атопии у ребенка в т.ч.:	20,1	0,001	0,550**
Пищевая аллергия у ребенка	4,672	0,031	0,289*
Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)	4,797	0,024	0,255*
Количество беременностей более 2-х у матери	6,050	0,014	0,315*
Эозинофилия	7,009	0,009	0,340*
Лейкопения	11,726	0,001	0,427**
Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ > 5 пг/мл	8,105	0,005	0,359*
Уровень в сыворотке крови IL-4 > 10 пг/мл	7,009	0,009	0,340*
Уровень в сыворотке крови IL-6 > 5,9 пг/мл	5,952	0,015	0,317*
Уровень в сыворотке крови IL-8 > 10 пг/мл	6,091	0,005	0,317*
Повышение иммуноглобулина G	21,114	0,001	0,562***

Примечание:  $\wedge$  - Интерпретация полученных значений Критерия  $\phi$  согласно рекомендациям Rea&Parker: \*- средняя; \*\* - относительно сильная; \*\*\* - сильная.

Во многих исследовательских работах для прогнозирования риска развития БА используется индекс предрасположенности к астме (Asthma Predictive Index – API), в котором к основным предикторам относятся бронхиальная астма у матери, атопический дерматит, и/или не менее двух малых признаков

(аллергический ринит, эозинофилия более 4%, бронхообструктивный синдром не связанный с вирусной респираторной инфекцией) [120].

В своей работе мы стремились выявить детей раннего возраста, имеющих на момент исследования низкий индекс предрасположенности к астме – API, с последующей возрастной эволюцией рецидивирующего СБО в БА, и определить у них наиболее значимые предикторы реализации астмы.

Одним из валидных критериев для риска реализации БА у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции, оцениваемый с помощью индекса предрасположенности к астме – API является верифицированный диагноз БА у матери. В своей работе мы показали значимость в реализации персистирующего фенотипа СБО любых проявлений атопии у родственников ребенка как I, так и II линии родства.

Эозинофилия, являясь одним из малых прогностических критериев индекса предрасположенности к астме – API, не имела в совокупности с другими критериями достаточных оснований для утверждения обратного. Поэтому, в исследование были включены дети, у которых определено содержание эозинофилов в периферической крови более 4%. Однако в ходе многомерного анализа эозинофилия у детей с персистирующим фенотипом СБО определена как значимый фактор риска развития БА.

Выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей изучаемых фенотипов СБО не имели межгрупповых отличий, за исключением гипериммуноглобулинемии G. Достоверно значимые различия выявлены при исследовании цитокинового профиля у детей с Pw и Tw.

У детей с транзиторным фенотипом СБО отмечалось повышение уровня IL-6, в сравнение с контрольной группой. Достоверно значимые предикторы транзиторного фенотипа СБО представлены в таблице (Таблица 16).

Принимая во внимание, что IL-6 повышается у детей, как с транзиторным, так и с персистирующим фенотипами СБО, данный предиктор не может быть

диагностически значимым биомаркером, используемым для идентификации фенотипов бронхообструкции.

Таблица 17 - Сравнительный анализ величин эффекта предикторов транзиторного фенотипа бронхообструкции

Предикторы	Значение критерия $\chi^2$ с поправкой Йейтса	Уровень значимости $p < 0,05$	Значение Критерия $\phi^{\wedge}$
Риносинусит	7,301	0,007	0,325*
Аденоидит	7,301	0,007	0,325*
Уровень в сыворотке крови ИЛ-6 > 5,9 пг/мл	5,115	0,024	0,272*
Повышение иммуноглобулина G	32,619	0,001	0,688***

Примечание: Группы сравнения: контрольная группа (n=32), дети с транзиторным фенотипом бронхообструкции (n=39);  $\wedge$  - Интерпретация полученных значений Критерия  $\phi$  согласно рекомендациям Rea&Parker: \* - средняя; \*\* - относительно сильная; \*\*\* - сильная.

Таким образом, наиболее значимыми предикторами персистирующего фенотипа бронхообструкции у детей, являются: любые проявления атопии у родственников I и II степени родства; количество беременностей у матери не менее 3 в анамнезе; проявления атопии у ребенка; гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения); повышение в сыворотке крови уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, гипериммуноглобулинемия G (рис. 15).

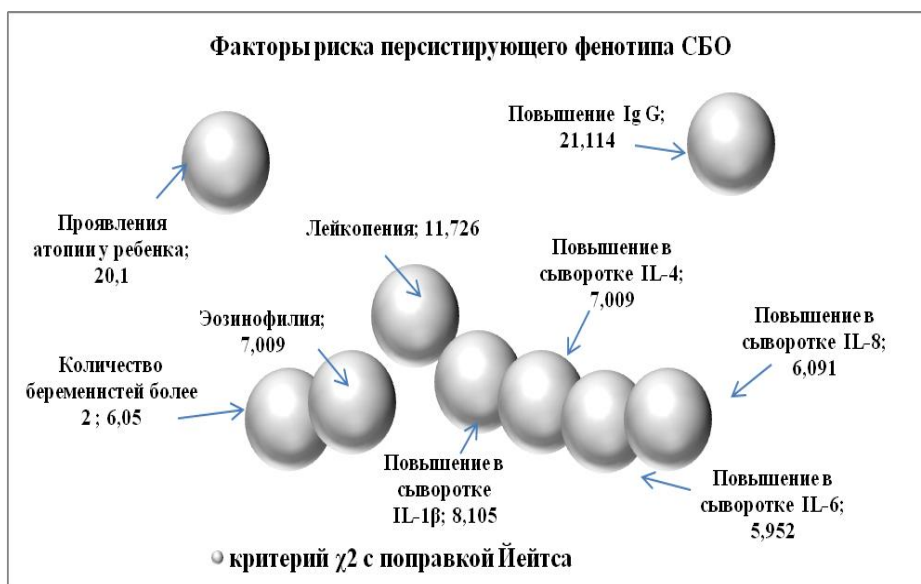


Рисунок 7 - Факторы риска персистирующего фенотипа бронхообструкции у детей



Для транзиторного фенотипа СБО предикторами являются: сопутствующая патология верхних дыхательных путей, повышение IgG и уровня ИЛ-6 в сыворотке крови (рис. 16).

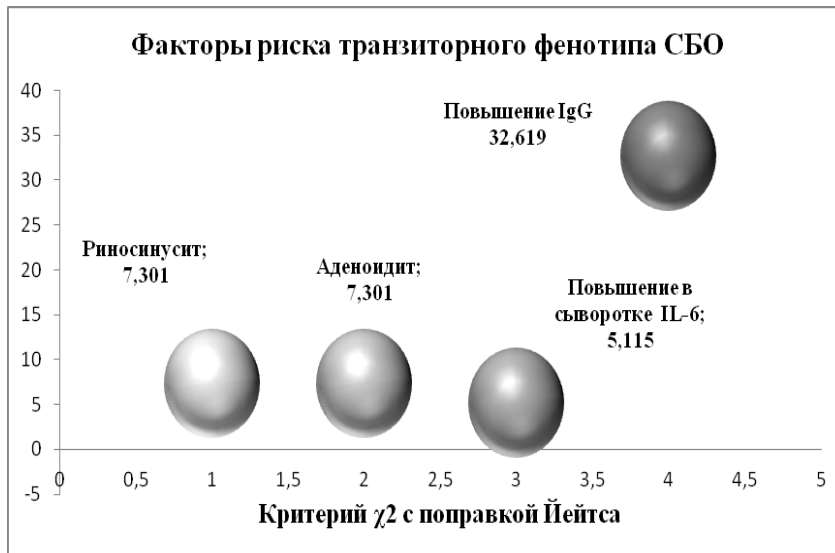


Рисунок 16 - Факторы риска транзиторного фенотипа бронхообструкции

Сравнительный анализ предикторов транзиторного и персистирующего фенотипов бронхообструкции у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме – АРІ, указывает на различия цитокинового ответа при воспалительных реакциях, которые лежат в основе патогенеза изучаемых фенотипов. Следовательно, интерлейкины 4 и 8 могут быть использованы как диагностические биомаркеры персистирующего фенотипа СБО.

## ГЛАВА 5. ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РИСКА РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Определив клинико-патогенетические особенности изучаемых фенотипов бронхообструкции у детей и возрастную эволюцию клинических симптомов, используя результаты шестилетнего катамнеза, на следующем этапе своего исследования, подошли к разработке прогностической модели риска развития БА в более позднем возрасте у детей с РСБО и исходно низким прогностическим индексом - АРІ.

Мы проанализировали исходные данные 83 детей с РСБО в возрасте от года до шести лет и низким, на момент исследования, прогностическим индексом – АРІ.

По данным шестилетнего катамнеза, в соответствии с возрастной эволюцией бронхообструктивного синдрома, сформировали следующие группы: дети с подтвержденным диагнозом БА в условиях стационара в течение 6-ти лет наблюдения - “больные” (n = 44), у которых верифицирован персистирующий фенотип бронхообструкции и группа детей, не имеющих рецидивов СБО по истечении периода наблюдения – “здоровые” (n =39), с верифицированным транзиторным фенотипом бронхообструкции.

Объединив все изучаемые критерии, преобразованные в дихотомические переменные (1 - наличие признака, 2 - отсутствие признака), в четырехпольную таблицу сопряженности, оценили влияние каждого фактора на исход заболевания, путем многочисленных эмпирических расчетов.

Из общего числа изучаемых предикторов, выделили 13, которые с высокой степенью вероятности влияли на исход заболевания (Таблица17).

Для разработки прогностической модели риска развития бронхиальной астмы у детей провели разведочный анализ - построение начальных математических моделей.

Таблица 18 - Характеристика значимых факторов риска развития бронхиальной астмы

Фактор риска	Критерий $\chi^2$ Пирсона с поправкой на непрерывность		Отношение шансов (OR)	
	Значение критерия	Асимптотическая значимость (sig)	Значение	Доверительный интервал (CI 95%)
Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >6,1 пг/мл	14,679	<0,001	6,788	2,592-17,774
Уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл	10,109	0,001	10,571	2,244-49,796
Уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл	9,605	0,002	6,650	2,015-21,980
Показатель IgE >48,1 МЕ/мл	17,918	<0,001	31,667	3,986-251,546
Снижение уровня процента фагоцитоза	7,348	0,007	0,218	0,076-0,625
Лейкопения	48,630	<0,001	97,786	19,041-502,191
Эозинофилия (более 4%)	10,109	0,001	10,571	2,244-49,796
Нейтрофилез	5,982	0,014	5,600	1,470-21,339
Лимфоцитоз	12,582	<0,001	12,808	2,733-60,017
Проявления атопии у родственников I и II линии родства	6,343	0,012	5,000	1,501-16,662
Количество беременностей не менее 3	5,054	0,025	3,230	1,257-8,903
Гестоз	9,119	0,003	5,007	1,825-13,738
Масса при рождении ниже 3000 г	4,113	0,043	4,500	1,164-17,390

Примечания: группы сравнения: «больные» (n=44), «здоровые» (n=39)

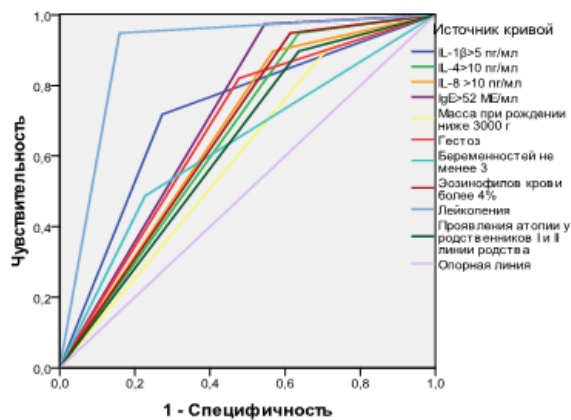
Принимая во внимание, что значения множественного коэффициента детерминации (R) и F-критерия Фишера равнозначны для тестируемых математических моделей регрессии, на следующем этапе исследования применили множественный регрессивный анализ (Таблица 18). При расчете использовали метод пошагового «исключения» менее значимых предикторов, тестируя вклад каждого в прогнозирование неблагоприятного исхода заболевания с помощью построения ROC (receiver operating characteristic) - кривой (кривая рабочих характеристик модели), используя показатели чувствительности и специфичности.

Таблица 19 - Сводка моделей и оценка параметров

Математическая модель	Сводка для моделей					Оценка параметров			
	R	F-критерий	ст.св.1	ст.св.2	Значимость	Константа	b1	b2	b3
Линейная регрессия	0,093	8,288	1	81	0,005	1,375	0,261		
Логарифмическая регрессия	0,093	8,288	1	81	0,005	1,636	0,377		
Квадратичная регрессия	.	.	.	.	.	1,759	0,000	0,000	
Кубическая регрессия	.	.	.	.	.	1,759	0,000	0,000	0,000
Логистическая регрессия	0,093	8,288	1	81	0,005	0,771	0,834		

Для проведения сравнительного анализа информативности факторов риска развития БА, рассчитывали площадь под ROC - кривой – AUC (area under the curve).

На 22 шаге регрессивного анализа осталось 10 предикторов, графики ROC – кривых представлены на (рис.17).



Площадь по кривой ROC:

1.	Лейкопения	0,89
2.	Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >5 пг/мл	0,72
3.	Показатель IgE>52 МЕ/мл	0,71
4.	Гестоз	0,67
5.	Эозинофилия (более 4%)	0,67
6.	Уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл	0,66
7.	Уровень в сыворотке крови IL-4 >10 пг/мл	0,66
8.	Проявления атопии у родственников I и II линии родства	0,63
9.	Количество беременностей не менее 3	0,63
10.	Масса при рождении ниже 3000 г	0,60

Рисунок 17 - Графическое изображение информативности факторов риска развития бронхиальной астмы

Анализируя качественные характеристики факторов риска, в соответствии с экспертной шкалой значений AUC (рис.18), оценили значение критерия «лейкопения» - как «очень хорошее», «уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >5 пг/мл» и «показатель IgE>52 МЕ/мл» – как «хорошее», и «среднее» у следующих критериев: «гестоз», «эозинофилия (более 4%)», «уровень в сыворотке крови IL-8 >10 пг/мл», «уровень в сыворотке крови IL-4 >10 пг/мл», «проявления атопии у

родственников I и II линии родства», «количество беременностей не менее 3, масса при рождении ниже 3000 г».

Принимая во внимание результаты сравнительного анализа показателей IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, IL-6 и IgE у детей с персистирующим фенотипом (n=44), контрольной группой (n=32) и пациентов с транзиторным фенотипом (n=39) (Таблица 11), было принято в последующих расчетах расценивать значения выше уровней IL-1 $\beta$  - 6,1 пг/мл, IL-4 8,4 пг/мл, IL-6 13,1 пг/мл, IL-8 8,5 пг/мл и IgE 48,1 МЕ/мл как высокие.

Используя регрессивный анализ, построили исходную модель прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, с помощью которой оценивали предикторную роль таких факторов риска как: уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE > 48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства.

Высокий коэффициент множественной корреляции ( $R = 0,827$ ) говорит об адекватности построенной модели прогнозирования, способной корректно анализировать до 68,5% данных, в соответствии со значением коэффициента множественной детерминации ( $R^2 = 0,685$ ) (Таблица 19).

Таблица 20 - Характеристика исходной модели прогнозирования<sup>a</sup> риска развития бронхиальной астмы

Модель	R	R <sup>2</sup>	Скорректированный R <sup>2</sup>	Стандартная ошибка оценки зависимой переменной	Изменения статистики			Критерий Дурбина-Уотсона
					Изменение R <sup>2</sup>	Изменения F-критерия	Значимость F- критерия	
1.	0,827 <sup>a</sup>	0,685	0,646	0,299	0,685	17,614	<0,001	0,691

Примечание: <sup>a</sup> предикторы исходной модели прогнозирования: уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE > 48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства

b. Зависимая переменная: исход заболевания

Асимптотическая значимость F- критерия Фишера  $< 0,001$  исходной модели прогнозирования риска развития БА, свидетельствует о ее достоверности для всей генеральной совокупности в целом. Сведения о репрезентативности построенной модели прогнозирования представлены в следующей (Таблица 20).

Таблица 21 - Дисперсионный анализ исходной модели прогнозирования<sup>a</sup> риска развития бронхиальной астмы

Модель	Сумма квадратов отклонений	ст.св.	Средний квадрат	Изменения F-критерия Фишера	Значимость F-критерия Фишера
1 Регрессия	14,156	9	1,573	17,614	<0,001
Остаток	6,519	73	0,089		
Всего	20,675	82			

Примечание: <sup>a</sup> предикторы исходной модели прогнозирования: уровень в сыворотке крови IL-4  $>8,4$  пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8  $>8,5$  пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE  $>48,1$  МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства

b. Зависимая переменная: исход заболевания

Анализируя значение критерия  $\chi^2$  Пирсона, оценили вклад каждого фактора риска в исходную модель прогноза. Провели расчет коэффициентов регрессии и константы (Таблица 21)

Тестируя модель на коллинеарность, выявили высокую корреляцию между следующими факторами риска: «проявления атопии у родственников I и II линии родства» (показатель толерантности – 0,044, значение показателя VIF – 22,705), «уровень в сыворотке крови IL-4  $>8,4$  пг/мл» (показатель толерантности – 0,061, значение показателя VIF – 16,381), уровень в сыворотке крови IL-8  $>8,5$  пг/мл (показатель толерантности – 0,067, значение показателя VIF – 14,845). Принимая во внимание, что любая математическая регрессивная модель позволяет обнаружить только количественные зависимости, опираясь на теоретический анализ результатов исследований по изучению предикторной роли представленных факторов, принято решение о принудительном их включении в искомую модель прогнозирования риска развития бронхиальной астмы, с целью сохранения ее эффективности.

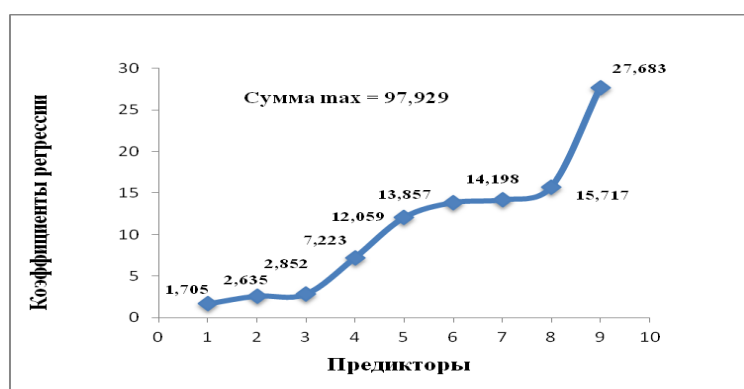
Таблица 22 - Анализ факторов риска исходной модели прогнозирования<sup>a</sup> риска развития бронхиальной астмы

Факторы риска	Критерий $\chi^2$ Пирсона	Асимптотическая значимость (sig)	Коэффициенты регрессии (b)
IL-4 >8,4 пг/мл	7,705	0,006	-0,455
IL-8 >8,5 пг/мл	6,119	0,013	0,389
IgE>48,1МЕ/мл	10,462	<0,001	0,507
Количество беременностей не менее 3	6,144	0,013	-0,233
Гестоз	6,122	0,013	-0,085
Лейкопения	33,668	<0,001	0,893
Масса при рождении ниже 3000 г	5,364	0,021	0,092
Проявления атопии у родственников I и II линии родства	7,705	0,006	0,447
IL-1 $\beta$ >6,1 пг/мл	16,414	<0,001	0,055
Обобщенный показатель модели	55,005	<0,001	0,459 <sup>b</sup>

Примечание: <sup>a</sup> предикторы исходной модели прогнозирования: уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE>48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства

<sup>b</sup>. Константа

Для дальнейшего преобразования модели прогноза, с целью возможной интеграции инструмента прогнозирования в практическую медицину, рассмотрели следующий вариант упорядочения коэффициентов регрессии: умножение коэффициентов регрессии на коэффициенты 10 и 3, с последующим округлением значения до 1 знака после целого числа. Представили полученные результаты в виде графика (рис.18).



Примечание: Предикторы:

- 1.Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >6,1 пг/мл
- 2.Гестоз
- 3.Масса тела ребенка при рождении ниже 3000 г
- 4.Кол-во беременностей не менее 3
- 5.Уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл
- 6.Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)
- 7.Уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл
- 8.Показатель IgE>48,1 МЕ/мл
- 9.Лейкопения

Рисунок 18 - Преобразованные коэффициенты регрессии модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Анализ информативности исходной модели прогнозирования представлен в виде ROC - кривой и AUC ROC - кривой на рисунке (рис.19).

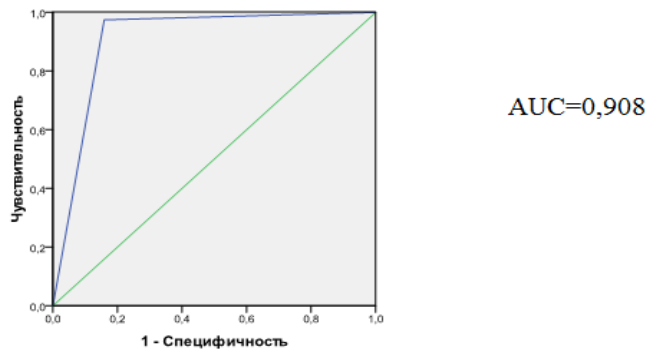


Рисунок 19 - ROC-кривая исходной модели прогнозирования<sup>a</sup>

Примечание: <sup>a</sup> предикторы исходной модели прогнозирования: уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE>48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства

AUC- площадь под ROC-кривой

Для каждого фактора, включенного в исходную модель прогнозирования, БА определили баллы со значением «ноль», означающего отсутствие фактора у исследуемого, и значением от 1-3, если фактор присутствовал (Таблица 22).

Таблица 23 - Инструмент прогнозирования<sup>a</sup> риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом

Предиктор	Результат	Балл	Коэффициент
Уровень в сыворотке крови IL-1 $\beta$ >6,1 пг/мл	Да	1	1,7
	Нет	0	0
Гестоз	Да	1	2,6
	Нет	0	0
Масса тела ребенка при рождении ниже 3000 г	Да	1	2,9
	Нет	0	0
Кол-во беременностей не менее 3	Да	2	7,2
	Нет	0	0
Уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл	Да	2	12,1
	Нет	0	0
Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)	Да	3	13,9
	Нет	0	0
Уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл	Да	3	14,2
	Нет	0	0
Показатель IgE>48,1 МЕ/мл	Да	3	15,7
	Нет	0	0
Лейкопения	Да	4	27,7
	Нет	0	0
Всего:	Да	20	98



Максимальное количество, которое можно получить при использовании инструмента прогнозирования – 20 баллов, при этом максимальная сумма значений коэффициентов составляет 98, что соответствует 95%-й вероятности возникновения бронхиальной астмы в течение последующих 6 лет.

Оценка внутренней валидации инструмента прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом оценена с помощью коэффициента альфа Кронбаха. Принимая во внимание, значение коэффициента альфа Кронбаха близкое к 1,0, можно судить о высокой надежности инструмента и внутренней согласованности включенных в таблицу переменных (Таблица 23).

Таблица 24 - Статистика пригодности инструмента прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом

Коэффициент альфа Кронбаха	Коэффициент альфа Кронбаха, основанный на стандартизованных пунктах	Количество пунктов
0,939	0,941	9

Анализ информативности инструмента прогнозирования бронхиальной астмы позволил выделить следующие критерии интерпретации результатов прогноза:

1. При сумме баллов менее 5 и сумме коэффициентов менее 20, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается низким;
2. При сумме баллов до 10 и сумме коэффициентов более 20, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается хорошим;
3. При сумме баллов более 10 и сумме коэффициентов более 45, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается высоким.

Проведя дальнейшее исследование, используя бинарный логистический регрессивный анализ и метод «исключения» построили репрезентативную прогностическую модель, далее «тестируемая» модель, в которой на последнем шаге итераций остались 3 переменные (уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, показатель IgE >48,1 МЕ/мл).

Представленная модель позволяет адекватно прогнозировать до 80,7% исходов заболевания (Таблица 24).

Таблица 25 - Таблица классификации

Исследовательские группы	Результаты прогнозирования		
	Группа «больные» (абс.)	Группа «здоровые» (абс.)	Процент корректных результатов прогноза (%)
Группа «больные» (абс.)	34	10	77,3
Группа «здоровые» (абс.)	6	33	84,6
Всего	-	-	80,7

*Примечание:* Предикторы, включенные в модель: показатель IgE > 48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,5 пг/мл.

Качество построенной модели регрессии оценивали при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия и показателей  $R^2$  Кокса и Снелла,  $R^2$  Нэйджелкерка. Принимая во внимание, начальное значение логарифма функции правдоподобия равно - 114,761, и его значения после исключения критериев (предикторов) - 63,782, «тестируемая» модель прогнозирования существенно превосходит «исходную». По данным значения показателя  $R^2$  Нэйджелкерка, 61,3% дисперсии, описывается с помощью построенной модели прогнозирования и 45,9% по результатам показателя  $R^2$  Кокса и Снелла (Таблица 25).

Таблица 26 - Сводка показателей тестируемой модели прогнозирования<sup>a</sup> бронхиальной астмы

Ступенька	Значение показателя -2 Log Правдоподобия	Значение показателя R2 Кокса и Снелла	Значение показателя R2 Нэйджелкерка
1	63,782a	0,459	0,613

*Примечание:* а. Предикторы, включенные в модель: показатель IgE > 48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,4 пг/мл.

Калибровка тестируемой модели (соответствие модели использованным данным) проведена с помощью критерия согласия Хосмера – Лемешева.

Интерпретируя значение критерия, как значимое ( $0,078 > 0,05$ ), принята гипотеза о согласованности модели (Таблица 26).

Таблица 27 - Калибровка тестируемой модели прогнозирования бронхиальной астмы

Критерий $\chi^2$ Пирсона	Значение критерия Хосмера-Лемешова
4,790	0,780

Определили предикторную роль иммунологических показателей, характеризующих особенности воспалительных реакций, лежащих в основе патогенетических особенностей персистирующего фенотипа бронхообструкции с использованием логистического регрессионного анализа.

Провели расчет коэффициентов регрессии для каждого предиктора и константы, определили их значимость (Таблица 27).

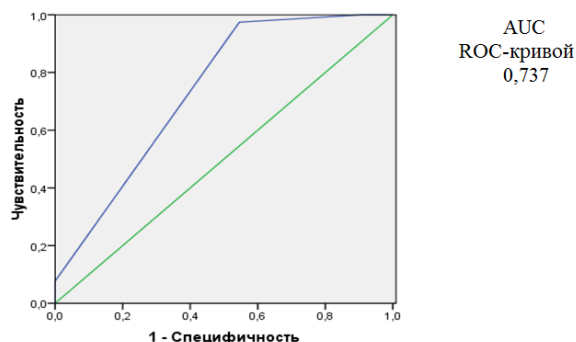
Таблица 28 - Статистический анализ тестируемой модели прогнозирования<sup>a</sup> риска развития бронхиальной астмы

Предикторы	Коэффициенты регрессии (b)	Стандартная ошибка	Критерий Вальда	Асимптотическая значимость (sig)	Экспонента (exp) (b)
1. показатель IgE > 48,1 МЕ/мл	-0,098	0,026	14,142	<0,001	0,906
2. уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,5 пг/мл	-0,178	0,090	3,936	0,047	0,837
3. уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,4 пг/мл	-0,210	0,099	4,460	0,035	0,811
Константа	5,761	1,308	19,406	<0,001	317,821

Примечание: <sup>a</sup>. Предикторы, включенные в модель: 1. показатель IgE > 48,1 МЕ/мл, 2. уровень в сыворотке крови IL-8 > 8,5 пг/мл, 3. уровень в сыворотке крови IL-4 > 8,4 пг/мл.

Анализ информативности тестируемой модели прогнозирования риска развития БА представлен в виде ROC- кривой и AUC ROC- кривой на рисунке (рис.20).

ROC-кривая модели прогнозирования



*Примечание:* Предикторы модели: показатель IgE>48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл.

Рисунок 8 - ROC-кривая тестируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Таким образом, используя метод бинарной логистической регрессии, построили модель прогнозирования БА у детей с РСБО, включающей следующие предикторы (показатель IgE>48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл). Анализ внутренней валидации модели продемонстрировал прогностическую значимость и хорошую информативность (AUC=0,737).

Анализируя валидность построенной модели прогнозирования, провели ее тестирование на массиве количественных данных, полученных в исследовательской работе.

На первом шаге анализа оценили значимость каждой переменной логистической модели, результаты расчетов представлены (Таблицы 28-29).

Таблица 29 - Характеристика переменных анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей

Переменные	Критерий $\chi^2$ Пирсона	Степень свободы	Асимптотическая значимость (sig)
Шаг 10 IL-8>8,5 пг/мл	6,408	1	0,011
IL-4>8,4 пг/мл	11,658	1	0,001
IgE>48,1 МЕ/мл	27,916	1	<0,001
Обобщенные статистики	31,901	3	<0,001

Таблица 30 - Объединенные тесты для коэффициентов регрессии анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей

-	Критерий $\chi^2$ Пирсона	Степень свободы	Асимптотическая значимость (sig)
Шаг 10 Ступенька	50,979	3	<0,001
Блок	50,979	3	<0,001
Модель	50,979	3	<0,001

*Примечание:* Предикторы модели: показатель IgE>48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл.

Интерпретируя данные (Таблица 30) можно сделать вывод о том, что используя для расчета прогноза исхода заболевания показатели уровней в сыворотке крови IgE, IL-8, IL-4 у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом (n=83), вероятность корректных результатов прогноза составит 80,7%, что соответствует данным тестируемой модели.

Таблица 31 - Сравнительная характеристика тестируемой и анализируемой моделей прогноза

Результаты прогнозирования	Тестируемая модель (абс.)	Анализируемая модель (абс.)	Процент корректных результатов прогноза (%)
Истинно положительный результат (TP)	34	34	77,3%
Ложноотрицательный результат (FN)	10	10	
Истинно отрицательный результат (TN)	33	33	84,6%
Ложноотрицательный результат (FP)	6	6	

*Примечание:* Предикторы, включенные в модель<sup>a</sup>: показатель IgE>48,1 МЕ/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл.

Значения показателей  $R^2$  Кокса и Снелла,  $R^2$  Нэйджелкерка для анализируемой модели не отличались от результатов, полученных при исследовании тестируемой модели (показатель  $R^2$  Нэйджелкерка = 0,613, показателя  $R^2$  Кокса и Снелла = 0,459).

Калибровка анализируемой модели показала лучший результат, критерий согласия Хосмера – Лемешева = 0,083, в отличие от значения критерия согласия тестируемой модели (0,078).

На следующем шаге анализа провели расчет коэффициентов регрессии для каждого предиктора и константы, результаты расчетов представлены в таблице (Таблица 31).

Таблица 32 - Коэффициенты регрессии анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Переменные	Коэффициенты регрессии (b)	Стандартная ошибка (SE)	Критерий Вальда	Значимость (p)	Экспонента Exp(b)	95% -й Доверительный интервал для EXP(b)	
						Нижняя граница	Верхняя граница
IL- 8>8,5 пг/мл	0,178	0,090	3,936	0,047	1,195	1,002	1,426
IL-4>8,4 пг/мл	0,210	0,099	4,460	0,035	1,233	1,015	1,498
IgE>48,1 МЕ/мл	0,098	0,026	14,142	<0,001	1,103	1,048	1,162
Константа	-5,761	1,308	19,406	<0,001	0,003	-	-

Информативность и достоверность полученных результатов интерпретировали с помощью ROC- кривой, AUC ROC- кривой и калибровочного графика (рис.21). Как видно из представленного графика информативность модели прогнозирования значительно повысилась.

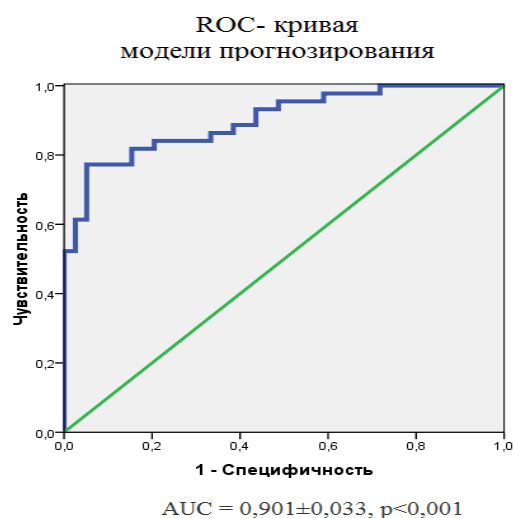


Рисунок 21 - ROC-кривая анализируемой модели прогнозирования риска развития бронхиальной астмы

Для тестируемой модели площадь под ROC – кривой (AUC) составила 0,737, что соответствует «хорошему» качеству модели, в отличие от результатов, полученных при проведении перекрестной проверки модели, используя истинные значения уровней в сыворотке крови IL-4, IL-8 и IgE у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом (AUC=0,901), что соответствует ее «отличному» качеству. Частота совпадений предсказанного исхода заболевания представлена на графике (рис.22).

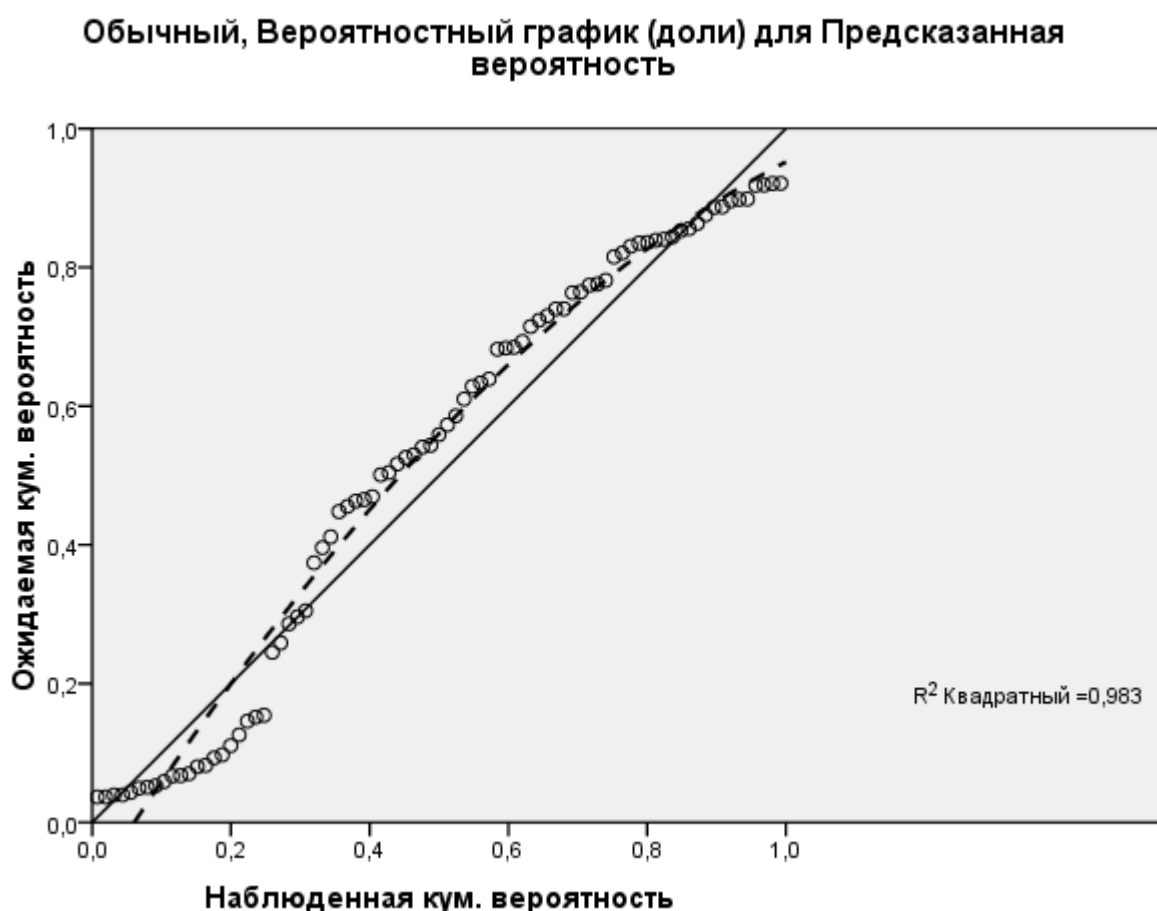


Рисунок 22 - Калибровочный график анализируемой модели

Примечание: график оценивается для перекрестной проверки тестируемой модели

Прогнозируемая вероятность формирования бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом представлена на основе фактически наблюдаемой частотой подтвержденного диагноза (бронхиальная астма) в исследуемой группе по истечению 6-ти летнего периода. На графике

прогнозируемая вероятность представлена в виде кривой, повторяющей линию аппроксимации, представленной линией квадратичной регрессии, говоря об очень хорошем результате.

Учитывая репрезентативность и высокую информативность анализируемой модели, уровни в сыворотке крови  $IL-4 \geq 8,4$  пг/мл,  $IL-8 \geq 8,5$  пг/мл и  $IgE \geq 48,1$  МЕ/мл оценены как маркеры персистирующего фенотипа бронхообструкции, которые могут быть использованы для его верификации и с 95%-й вероятностью прогнозировать формирование БА.

Таким образом, с помощью регрессионного анализа построили статистически значимые модели, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать формирование БА на следующих возрастных периодах для каждого ребенка, и определили наиболее значимые клинико-иммунологические признаки.

Построение «исходной» модели прогнозирования риска развития БА у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, позволило создать инструмент прогнозирования риска развития БА, с использованием данных анамнеза и лабораторных показателей, позволяющий с помощью подсчета баллов и коэффициентов интерпретировать вероятность прогноза.

Построение «тестируемой» модели, позволило определить значимые иммунологические критерии для персистирующего фенотипа бронхообструкции (уровень в сыворотке крови  $IL-4$  более 8,4 пг/мл,  $IL-8$  более 8,5 пг/мл,  $IgE$  более 48,1 МЕ/мл), что позволит использовать их для верификации фенотипа и прогнозирования исхода заболевания в БА на следующих возрастных этапах.

Наглядно изменения цитокинового профиля у детей с персистирующим и транзиторным фенотипом СБО можно продемонстрировать на следующих клинических примерах:

#### Клинический пример 1.

Мальчик, 2 года, поступил в отделение педиатрии с жалобами на частые острые респираторные заболевания, сохраняющийся длительный кашель после перенесенных острых респираторных заболеваний, свистящее дыхание.



*Из анамнеза:* Ребенок родился с весом 3900, ростом 53см, от 1-й беременности, 1-ых срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, токсикоза, анемии, наличия хронического тонзиллита у матери. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергоанамнез спокоен. Ребенок на первом году жизни перенес 2 эпизода острых респираторных заболеваний, один из эпизодов протекал с синдромом бронхиальной обструкции, после которого длительно сохранялся кашель. На втором году жизни мальчик перенес 6 эпизодов острых респираторных заболеваний, 3 из которых протекали с синдромом бронхиальной обструкции. Лечение получал в областной инфекционной клинической больнице, после купирования катаральных явлений, для дальнейшего лечения и обследования поступил в отделение педиатрии детской городской клинической больницы.

*Объективно на момент поступления:* состояние ребенка средней степени тяжести. Кожные покровы чистые. Дыхание через нос затруднено, из носа скудное слизистое отделяемое. Перкуторно над легкими звук легочный, с коробочным оттенком. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем легочным полям, отмечается незначительное удлинение выдоха, выслушиваются сухие, рассеянные хрипы. ЧДД 38 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 120 уд. в мин. SatO<sub>2</sub> 96%. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме.

*При обследовании:* общий анализ крови гемоглобин 116 г/л, Лейкоциты  $4,6 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 27%, лимфоциты 67%, моноциты 5%, Лейкоцитарный индекс 0,37.

*В иммунном статусе:* процент фагоцитоза – 75%, индекс фагоцитоза – 19,9 усл.ед., индекс спонтанного НСТ- теста – 108 усл.ед., индекс стимулированного НСТ – теста -84 усл.ед., Т-лимфоциты (Е-РОК) – 51%, В-лимфоциты (ЕМ-РОК) -14 %, иммуноглобулины-А – 1,5 г/л, иммуноглобулины-Г – 10,2 г/л, иммуноглобулины-М – 1,6 г/л, общие иммуноглобулины-Е – 9,3 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), циркулирующие иммунные комплексы -17 усл.ед.

*Цитокиновый профиль:* интерлейкин-1 $\beta$  -4,38 пг/мл, интерлейкин-4 -1,8 пг/мл, интерлейкин-6 -17,61 пг/мл, интерлейкин-8 -4,68 пг/мл.

*Рентгенограмма органов грудной клетки* без очаговых и инфильтративных теней. Сосудистый рисунок обогащен. Корни структурные. Тень средостения без особенностей.

*Бронхофонограмма:* значительные нарушения прохождения верхних и средних дыхательных путей, умеренные нарушения проходимости нижних дыхательных путей.

*Мазок из зева и носа:* обильный рост *Streptococcus viridans*.

*Консультирован оториноларингологом:* Аденоиды 2 степени.

*Индекс предрасположенности к астме – API – отрицательный.* На основании анамнеза, вышеизложенного верифицирован диагноз рецидивирующий бронхит.

*Катамнез:* на 3 году жизни перенес острое респираторное заболевание 2 раза и 1 эпизод синдрома бронхиальной обструкции, на 4 году жизни перенес острое респираторное заболевание 2 раза, отмечался синдром бронхиальной обструкции 1 раз. В течение последующих лет синдромов бронхиальной обструкции не отмечалось.

*Расчет прогноза заболевания осуществляется по формуле:*

$$z = \text{const} + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6 + b_7x_7 + b_8x_8 + b_9x_9, \text{ где:}$$

$b$  - коэффициенты регрессии;

$x$  - независимая переменная (значение предиктора), которая измеряется в исследовании:

$x_1$  - проявление атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит);

$x_2$  - лейкопения;

$x_3$  - уровень в сыворотке крови ИЛ-1 $\beta$  >6,1 пг/мл;

$x_4$  - уровень в сыворотке крови ИЛ-4 >8,4 пг/мл;

$x_5$  - уровень в сыворотке крови ИЛ-8 >8,5 пг/мл;

$x_6$  - показатель IgE >48,1 МЕ/мл;

7 - кол-во беременностей не менее 3;

8 - гестоз;

9 - масса тела ребенка при рождении ниже 3000 г.

*Пример 1 (способ 1).* Расчет прогноза заболевания:

$Y = 0,459 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 + 0 - 0,085 + 0 = 0,374$ , значение прогноза менее 1, риск развития заболевания отсутствует.

*Пример 1 (способ 2).* Расчет прогноза заболевания:

Сумма баллов = 1, сумма коэффициентов = 2,6, так как сумма баллов менее 5, а сумма коэффициентов менее 20, прогноз риска развития бронхиальной астмы считается несостоявшимся.

*Пример 1 (способ 3).* Так как, уровень в сыворотке крови IL-4=1,8<8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8= 4,68 <8,5 пг/мл, показатель IgE=9,3<48,1 МЕ/мл можно верифицировать транзиторный фенотип бронхообструкции, прогноз исхода заболевания благоприятный.

### Клинический пример 2.

Мальчик, 2,5 года, поступил в отделение педиатрии с жалобами на частые острые респираторные заболевания, сохраняющийся длительный кашель после перенесенных острых респираторных заболеваний, свистящее дыхание.

*Из анамнеза:* Ребенок родился с весом 3450, ростом 53 см, от 1-й беременности, 1-ых срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, токсикоза, хронической фетоплацентарной недостаточности. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Наследственный анамнез отягощен у отца поллиноз. Аллергоанамнез спокоен. Ребенок на первом году жизни перенес 1 эпизод острого респираторного заболевания. На втором году жизни мальчик перенес 3 эпизода острого респираторного заболевания, 2 из которых протекали с синдромом бронхиальной обструкции. Отмечался еще 1 эпизод затянувшегося синдрома бронхиальной

обструкции, в связи, с чем для дальнейшего лечения и обследования поступил в отделение педиатрии детской городской клинической больницы.

*Объективно на момент поступления:* состояние ребенка средней степени тяжести. Кожные покровы чистые. Дыхание через нос затруднено. Перкуторно над легкими звук легочный, с коробочным оттенком. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем легочным полям, отмечается незначительное удлинение выдоха, выслушиваются сухие, рассеянные хрипы. ЧДД – 34 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС - 110 уд. в мин. Sat O<sub>2</sub> – 97%. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме.

*При обследовании:* общий анализ крови гемоглобин 129 г/л, Лейкоциты  $7,6 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 64%, лимфоциты 28%, моноциты 7%, Лейкоцитарный индекс 1,78.

*В иммунном статусе:* процент фагоцитоза – 62%, индекс фагоцитоза – 21 усл.ед., индекс спонтанного НСТ – тест – 56 усл.ед., индекс стимулированного НСТ – тест – 72 усл.ед., Т-лимфоциты (Е-РОК) – 58%, В-лимфоциты (ЕМ-РОК) – 17 %, иммуноглобулин А – 3,4 г/л, иммуноглобулин G – 16,8 г/л, иммуноглобулин М – 2,1 г/л, общий иммуноглобулин Е – 22,8 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), циркулирующие иммунные комплексы – 12 усл.ед.

*Цитокиновый профиль:* интерлейкин- 1 $\beta$  – 10,1 пг/мл, интерлейкин- 4 – 9,7 пг/мл, интерлейкин- 6 – 5,97 пг/мл, интерлейкин- 8 – 8,85 пг/мл.

Методом иммуноферментного анализа выявлены иммуноглобулины G к цитомегаловирусной инфекции и вирусу Эпштейн Барр.

*Рентгенограмма органов грудной клетки* без очаговых и инфильтративных теней. Сосудистый рисунок обогащен. Корни структурные. Тень средостения без особенностей.

*Бронхофонограмма:* значительные нарушение проходимости средних и нижних дыхательных путей.

*Мазок из зева и носа:* обильный рост *Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecium*. *Индекс предрасположенности к астме (API)* отрицательный. На основании вышеизложенного верифицирован диагноз рецидивирующий бронхит.

*Катамнез:* на 3 году жизни перенес острое респираторное заболевание 6 раз, отмечалось 2 эпизода синдрома бронхиальной обструкции не связанных с вирусной инфекцией дыхательных путей, купируемых ингаляцией  $\beta$ -агонистом короткого действия. На основании анамнеза, объективных данных, результатов клинико-лабораторного исследования верифицирован диагноз БА. Получал базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами с положительным ответом.

*Пример 2. (Способ 1).* Расчет прогноза заболевания:

$Y = 0,459 + 0,447 + 0 + 0,055 \cdot 10,1 + 0 + 0 + 0 + 0 - 0,085 + 0 = 1,3765$ , значение прогноза более 1, что свидетельствует о реализации риска развития заболевания.

*Пример 2. (Способ 2).* Расчет прогноза заболевания:

Сумма баллов = 9, сумма коэффициентов = 42,8. Принимая во внимание, что сумма баллов выше 5, но менее 10, а сумма коэффициентов более 20, но менее 45 – прогноз «хороший», риск развития БА высокий.

*Пример 2. (Способ 3).* Так как, уровень в сыворотке крови IL-4 = 9,7 > 8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 = 8,5 = 8,5 пг/мл, показатель IgE = 22,8 < 48,1 МЕ/мл можно верифицировать персистирующий фенотип бронхообструкции, прогноз исхода заболевания – высокая вероятность формирования бронхиальной астмы.

*Клинический пример 3.*

Мальчик, 2,9 лет, поступил в отделение педиатрии с жалобами на частые острые респираторные заболевания, сохраняющийся длительный кашель после перенесенных острых респираторных заболеваний, свистящее дыхание.

*Из анамнеза:* Ребенок родился с весом 3450, ростом 53 см, от 2-й беременности, 2-ых срочных родов. Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности, ОГ-гестоза, наличия хронического пиелонефрита,

варикоза вен нижних конечностей у матери. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Наследственный анамнез не отягощен. Аллергоанамнез спокоен. Ребенок на первом году жизни перенес 5 эпизодов острых респираторных заболеваний, 4-й из эпизодов протекал с синдромом бронхиальной обструкции. На втором году жизни мальчик перенес 6 эпизодов острого респираторного заболевания, 1 из которых протекал с синдромом бронхиальной обструкции. Лечение получал в областной инфекционной клинической больнице, после купирования катаральных проявления, для дальнейшего лечения и обследования поступил в отделение педиатрии детской городской клинической больницы.

Объективно на момент поступления: состояние ребенка средней степени тяжести. Кожные покровы чистые. Дыхание через нос затруднено, из носа скудное слизистое отделяемое. Перкуторно над легкими звук легочный, с коробочным оттенком. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем легочным полям, отмечается незначительное удлинение выдоха, выслушиваются сухие, рассеянные хрипы. ЧДД 34 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 110 уд. в мин. Sat O<sub>2</sub> 96%. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул и мочеиспускание в норме.

*При обследовании:* общий анализ крови гемоглобин 128 г/л, лейкоциты  $4,8 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 45%, лимфоциты 52%, моноциты 1%, лейкоцитарный индекс 0,82.

*В иммунном статусе:* процент фагоцитоза – 77%, индекс фагоцитоза – 18,4 усл.ед., индекс спонтанного НСТ – тест – 102 усл.ед., индекс стимулированного НСТ – тест – 84 усл.ед., Т-лимфоциты (Е-РОК) – 47%, В-лимфоциты (ЕМ-РОК) – 9 %, иммуноглобулин А – 1,8 г/л, иммуноглобулин G – 12,4 г/л, иммуноглобулин М – 0,2 г/л, общий иммуноглобулин Е – 90 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), циркулирующие иммунные комплексы – 21 усл.ед.

*Цитокиновый профиль:* интерлейкин-1 $\beta$  -17,2 пг/мл, интерлейкин-4 27 пг/мл, интерлейкин-6 – 3,99 пг/мл, интерлейкин-8 – 6,12 пг/мл.

Методом иммуноферментного анализа выявлены иммуноглобулины G к цитомегаловирусной инфекции и вирусу Эпштейн Барр.

*Рентгенограмма органов грудной клетки* без очаговых и инфильтративных теней. Сосудистый рисунок обогащен. Корни структурные. Тень средостения без особенностей.

*Бронхофонограмма:* значительные нарушения проходимости средних и нижних дыхательных путей.

*Мазок из зева и носа:* обильный рост *Staphylococcus aureus* + *Enterococcus faecalis*.

*Консультирован оториноларингологом:* Аденоиды 2 степени.

*Индекс предрасположенности к астме –API* – отрицательный. На основании вышеизложенного верифицирован диагноз рецидивирующий бронхит.

*Катамнез:* на 3 году жизни перенес острое респираторное заболевание 2 раза и 4 эпизода синдрома бронхиальной обструкции. На основании анамнеза, объективных данных, результатов клинико-лабораторного исследования, верифицирован диагноз – БА, получал базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами с положительным ответом. По показаниям, в возрасте 3,5 лет, проведена аденотомия. В 5 лет отмечался первый эпизод аллергического ринита.

*Пример 3. (Способ 1).* Расчет прогноза заболевания:

$Y = 0,459 + 0 + 0 + 0,055 \cdot 17,2 - 0,458 \cdot 27 + 0 + 90 \cdot 0,507 + 0 - 0,085 + 0 = 34,584$ , значение прогноза более 1, что свидетельствует о реализации риска развития заболевания.

*Пример 3. (Способ 2).* Расчет прогноза заболевания:

Сумма баллов = 10, сумма коэффициентов = 46,3, так как, сумма баллов 10, а сумма коэффициентов более 45 прогноз считается высоким. Высокий риск развития БА.

*Пример 3. (Способ 3).* Так как, уровень в сыворотке крови IL-4 = 27 > 8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 = 6,7 < 8,5 пг/мл, показатель IgE = 90 > 48,1

МЕ/мл можно верифицировать персистирующий фенотип бронхообструкции, прогноз исхода заболевания – высокая вероятность формирования бронхиальной астмы.



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рецидивирующий бронхообструктивный синдром является одной из актуальных проблем педиатрии, обусловленной высокой частотой встречаемости у детей раннего и дошкольного возраста, трудностями дифференциальной диагностики, возрастной эволюцией симптомов и рядом дискуссионных вопросов, касающихся классификации и этиопатогенетических механизмов формирования гиперреактивности дыхательных путей [45; 47].

В течение последних нескольких десятилетий внимание исследователей во всем мире сосредоточено на изучение факторов риска, этиопатогенетических механизмов рецидивирования СБО, которые легли в основу классификации фенотипов бронхообструкции у детей и прогноза риска реализации БА.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этой проблемы, в настоящее время не существует валидных диагностических и прогностических критериев, позволяющих на ранних этапах определить возрастную траекторию эволюции СБО и персонализировано подойти к вопросам реабилитации, что и определило приоритетное направление нашей исследовательской работе. Изучение факторов риска, выявление предикторов РСБО у детей с исходно низким индексом предрасположенности к астме - API и построение прогностических моделей, позволяющих идентифицировать детей с повышенным риском реализации БА, стало целью нашего исследования.

В литературе имеются указания на то, что использование индекса предрасположенности к астме – API у детей с РСБО, изложенного в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», пересмотренной в 2012 году, представленного в модифицированном варианте в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2017 г. пересмотра, позволяет идентифицировать детей с высоким риском реализации БА в школьном возрасте при его положительном значении [13; 40; 41; 110; 120; 121; 122; 142; 179]. Однако, исследованию вероятности реализации БА в случае отрицательного

значения индекса предрасположенности к астме – API посвящено немного работ, отличающихся разрозненностью и противоречивостью полученных данных [149; 171; 202].

В исследовании нами была предпринята попытка разработать новые прогностические модели и диагностические критерии рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API, определить факторы риска и биомаркеры транзиторного и персистирующего фенотипов бронхообструкции у детей, на основе комплексного анализа клинико-anamnestических, гематологических и иммунологических данных.

Для достижения поставленной цели на основе собственных наблюдений и данных первичной медицинской документации проведено проспективное исследование, в котором приняли участие 257 пациентов с синдромом бронхиальной обструкции.

*Исследование состояло из четырех этапов:*

*Первый этап* - сбор жалоб, анамнестических сведений, объективных данных и проведение клинико-лабораторного и инструментального исследования детей раннего и дошкольного возраста с бронхообструктивным синдромом. Верификация диагноза.

*Второй этап* – шестилетний катамнез исследовательской группы. Идентификация фенотипов бронхообструкции с учетом возрастной эволюции клинических симптомов, путем выкопировки данных из первичной медицинской документации (амбулаторных карт ф.112/у и ф.025/у).

*Третий этап* – сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик фенотипов бронхообструкции. Определение факторов риска и диагностических маркеров транзиторного и персистирующего фенотипов бронхообструкции у детей

*Четвертый этап* - построение прогностической модели риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и исходно низким индексом предрасположенности к астме – API.

На первом этапе работы, проведя дифференциальный диагноз, из исследования выбыли 60 детей с верифицированным диагнозом БА, 10 детей с БЛД, 45 детей с острым обструктивным бронхитом, имеющих в анамнезе 2 и менее эпизодов СБО в течение года. Диагнозы верифицированы на основании классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [15].

На следующем этапе работы исследовательская группа состояла из 113 детей в возрасте от 1 года до 6 лет с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме – АРІ.

*Критериями включения* детей в клиническое наблюдение было наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции у ребенка. Указание в анамнезе 3-х и более эпизодов СБО в течение года. Низкий индекс предрасположенности к астме – АРІ на момент обследования. Информированное добровольное согласие на принятие участия в исследовании.

*Критерии исключения:* возраст старше 6 лет, признаки очаговой инфильтрации легких, наличие подтвержденных лабораторно-инструментальными методами врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, легких и бронхов, трахео-пищеводного свища, гастроэзофагеально рефлюксной болезни, дисфагии обусловленной патологией центральной нервной системы и/или мышечной дисфункцией, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью, гестационный возраст менее 37 недель. Указание в анамнезе на отсутствие острой респираторной инфекции в течение последних 4-х недель, менее 3-х эпизодов СБО. Высокий индекс предрасположенности к астме – АРІ на момент обследования.

С целью реализации поставленной цели, при поступлении проводился сбор жалоб и анамнестических сведений, с последующим анализом данных акушерского и гинекологического анамнеза, антропометрических данных, особенностей течения неонатального периода. Оценивался аллергологический и наследственный анамнез, анамнез заболевания: частота возникновения синдрома

бронхиальной обструкции, взаимосвязь возникновения СБО с респираторными заболеваниями и другими триггерами, клинический отклик в ответ на проводимую терапию и обратимость симптомов после отмены препаратов.

Все наблюдаемые дети обследованы общепринятыми клинико-лабораторными и инструментальными методами. Проводили общеклинические анализы (общий анализ крови, мочи, копрограмма), биохимическое исследование крови (общий белок, глюкоза крови, АЛТ, АСТ, СРБ, стрептолизин О, тимоловая проба), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, электрокардиографию, бактериологическое исследование мазков из зева и носа, пульсоксиметрию, бронхофонографию.

Иммунологическое исследование включало: определение уровня относительного количества Т- и В-лимфоцитов в периферической крови; исследование фагоцитарного звена иммунитета с подсчетом процента фагоцитоза и индекса фагоцитоза, определение функциональной активности фагоцитов, с использованием теста с нитросиним тетразолием (НСТ–теста) спонтанного и индуцированного; уровня иммуноглобулинов (А, М, G) иммуноэлектрофоретическим методом, общего иммуноглобулина Е и интерлейкинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих иммуноферментных наборов: «ИФА-IL-1 $\beta$ », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», (ООО «Цитокин», Россия); выявление циркулирующих иммунных комплексов, методом преципитации раствором полиэтиленгликоля [43; 61; 63].

По показаниям проводились эндоскопические методы исследования и компьютерная томография органов грудной клетки.

Исследовались коморбидные состояния ребенка, влияющие на течение основного заболевания.

Все дети консультированы врачом отоларингологом. По показаниям дети консультированы гастроэнтерологом, аллергологом, пульмонологом.

Исследование проведено с соблюдением международных этических норм, его проведение одобрено этическим комитетом (протокол № 5 от 06.06.2019г.).

Работа проведена в рамках комплексной программы НИР (РК 339.01) кафедры поликлинической педиатрии с курсом семейной медицины ГОУ ВПО АГМА РЗ «Прогнозирование и профилактика заболеваний у детей».

Клинико-anamnestические особенности были оценены у 101 пациента с рецидивирующим СБО в возрасте от 1 года до 6 лет, из исследования исключены 12 детей, не имеющих весь объем интересующих нас данных. В анализируемой группе отмечено преобладание мальчиков ( $n=60$ ; 59,4%) над девочками ( $n=41$ ; 40,6%). Распределение больных по возрастным группам было представлено следующим образом: дети до 3-х лет ( $n=51$ ; 50,5%), дошкольная группа (3-6 лет) – ( $n=50$ ; 49,5 %). Средний возраст  $3,2 \pm 0,1$  год.

Анализ гемограмм, иммунологического статуса, уровня цитокинов не выявил достоверно значимых различий между группами сравнения за исключением значения IgE, так в группе детей РБ ( $n=101$ ) уровень IgE составил  $39,6 \pm 2,0$  МЕ/мл, в группе контроля ( $n=32$ ) -  $30,6 \pm 2,3$  МЕ/мл ( $p=0,001$ , Критерий Манна Уитни).

В соответствии с представленными данными большинство детей с рецидивирующим СБО, были не первыми детьми в семье – 41 (40,6%) ребенок рожден от 2-х и более родов. Со стороны матери выделили такие факторы: не менее 3-х предшествующих беременностей 54 (53,4%), угроза прерывания беременности 24 (23,7%), гестозы 44 (43,6%), анемия во время беременности 24 (23,7%), наличие хронических заболеваний у матери 13 (12,9%), перенесенные острые респираторные инфекции во время беременности 5 (4,9%). Полученные данные соответствуют ранее проведенным исследованиям [38; 59; 60; 110; 149; 171].

Анализируя значимость каждого из изучаемых перинатальных и антенатальных факторов выделили следующие предикторы РСБО со стороны матери: неблагоприятное течение беременности, а именно поздние гестозы ( $\chi^2 = 3,789$ ,  $p = 0,052$ ), количество беременностей в анамнезе 2 и более ( $\chi^2 = 16,793$ ,  $p = 0,001$ ).

Принимая во внимание, что из исследования исключили детей с гестационным возрастом менее 37 недель, такие критерии как «рост при рождении ниже 50 см» и «масса при рождении ниже 3000г» рассматривались с позиции возможного влияния особенности течения беременности, состояния здоровья матери, воздействия экологических факторов, конституциональных особенностей ребенка.

Со стороны ребенка достоверно значимыми предикторами были: масса при рождении ниже 3000г ( $\chi^2 = 7,947$ ,  $p = 0,005$ ), полученные результаты исследования соответствуют данным ранее проведенных исследований [187; 199].

Обращает на себя внимание большая частота встречаемости аллергологических реакций у детей с РСБО 38 (37,6%), таких как: проявления пищевой аллергии в анамнезе, частота встречаемости составила 15 (14,8%); лекарственная аллергия отмечена у 17 (16,8%); сенсibilизация к бытовым аллергенам определена у 4 (3,9%).

Все вышеперечисленные факторы были отнесены к малым критериям и при условии отсутствия их комбинаций индекс предрасположенности к астме – API у анализируемых детей был оценен как отрицательный.

Исследования показали, что у 17 (16,8%) детей с РСБО диагностировали синусит, у 18 (17,8) аденоидит, хронический тонзиллит у 4 (3,9%), из них достоверно значимыми предикторами РСБО у детей определены синусит ( $\chi^2 = 4,542$ ,  $p = 0,034$ ) и аденоидит ( $\chi^2 = 2,728$ ,  $p = 0,028$ ).

Оценивая иммунограммы, мы определили ряд особенностей состояния иммунной системы у детей с РСБО. Снижение процента фагоцитоза (ПФ) выявлено у 35 (34,7%) пациентов,  $\chi^2 = 11,787$ ,  $p = 0,001$ . Достоверно значимым фактором является снижение НСТ – теста спонтанного –  $\chi^2 = 3,935$ ,  $p = 0,048$ , характеризующего недостаточность фагоцитарного звена иммунитета. Выявленные изменения фагоцитарного звена, согласуются с данными ранее проведенных исследований в нашем регионе [1; 2; 6].

Анализируя состояние Т- и В- клеточного звеньев иммунитета, выявили, что у 35 (34,6%) отмечается повышение В-лимфоцитов, и повышение уровня IgG

– 59 (58,4%), IgM – 21 (20,8%). Уровень значимости различий для такого фактора как, повышение уровня В-лимфоцитов составил  $\chi^2 = 11,787$ ,  $p = 0,001$ , для гипериммуноглобулинемии G –  $\chi^2 = 36,242$ ,  $p = 0,001$ , гипериммуноглобулинемии M –  $\chi^2 = 4,520$ ,  $p = 0,034$ .

Выявили наиболее значимый фактор риска РСБО характеризующийся отклонением от нормальных референтных значений в сторону увеличения уровня IL-6 в сыворотке крови –  $\chi^2 = 7,894$ ,  $p = 0,005$ .

Таким образом, такие значимые факторы риска как снижение ПФ, снижение НСТ теста спонтанного, повышение уровня В-клеток, гипериммуноглобулинемия G и M, повышение уровня IL-6 являются маркерами иммунной системы детей с РСБО и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API, особенностью которой является напряженность иммунного реагирования, недостаточность резервных возможностей фагоцитов, способствующие персистенции и рецидивированию бактериальной инфекции [38; 44].

*На втором этапе исследовательской работы* провели фенотипирование рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции, в соответствии с дизайном исследования используя способ, основанный на отдаленных наблюдениях (спустя 4-8 и более лет после госпитализации, в связи с синдромом бронхиальной обструкции), предложенный H.Bisgaard, S. Szefler [79].

С учетом данных шестилетнего катамнеза верифицировали следующие фенотипы бронхообструкции у детей основной группы:

Transient wheeze (Tw) – в группу были включены дети с рецидивирующим СБО ( $n = 39$ ), не имеющие рецидивов по истечению шести лет наблюдения – «дети с транзиторным (преходящим) синдромом бронхиальной обструкции».

Persistent wheeze (Pw) – в группу вошли дети с рецидивирующим СБО ( $n = 44$ ), в более позднем возрасте трансформирующимся в БА – «дети с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции».

В работе оценивали наличие/отсутствие повторных эпизодов синдрома бронхиальной обструкции, наличие/отсутствие верифицированного в

стационарных условиях диагноза БА в дальнейшем и факторы риска персистенции СБО.

Из 101 пациента, принявших участие в исследовании, под наблюдением остались 83 ребенка. Из целевой группы выбыли 18 детей, по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), и/или отсутствия первичной медицинской документации, и/или отказе родителей. Средний возраст детей составил  $8,9 \pm 0,1$  лет.

В ходе проведенного исследования были изучены основные тенденции состояния иммунной системы у детей с транзиторным (Transient wheeze, Tw) и персистирующим симптомами бронхиальной обструкции (Persistent wheeze, Pw).

При первичном скрининге, анализируя гематологические параметры определили, что среднее значение эозинофилов в периферической крови у детей с персистирующим СБО был выше 4% и составил  $4,7 \pm 0,8\%$ , в отличие от детей с транзиторным синдромом СБО у которых средний уровень эозинофилов был ниже 4% и составил  $3,4 \pm 0,5\%$ . Несмотря на то, что достоверных различий между группами сравнения выявлено не было ( $p = 0,920$ , критерий Краскела-Уоллеса), эозинофилию выше 4% можно расценивать как чувствительный маркер высокого риска реализации БА, что соответствует литературным данным [36; 121; 179]. Обращает на себя внимание, что данный маркер относится к одному из малых прогностических критериев индекса предрасположенности к астме – API, однако являясь единственным критерием, этот показатель на первом этапе анализа не был значимым для идентификации положительного индекса предрасположенности к астме – API у исследуемых детей.

В современном представлении, эозинофилы не только являются отличительной чертой Th2 – зависимого иммунного ответа, но и эффективными медиаторами противовирусной защиты. В исследовании авторы обнаружили секреторные медиаторы эозинофилов в легких у детей, инфицированных RSV, и подтвердили роль эозинофилов в ограничении вирулентности вируса и содействию клиренса вириона, посредством эозинофильного катионного протеина и эозинофильного нейротоксина [146; 173].



Уровень Ig E у исследуемых детей был ниже порогового значения 100 МЕ/мл. При сравнительном анализе исследуемых групп с контрольной группой определены достоверно значимые различия уровня IgE у детей с Pw средний уровень IgE в сыворотке крови составил  $51,4 \pm 3,3$  МЕ/мл ( $p = 0,001$ , критерий Краскера-Уоллеса), у детей с Tw практически не отличался от показателей контрольной группы ( $31,6 \pm 1,8$  МЕ/мл и  $30,6 \pm 2,3$  соответственно).

В настоящее время существует единое мнение о лидирующей роли инфекции в развитии СБО у детей раннего возраста и возможным риском реализации БА в более старшем возрасте [13; 32; 44; 138; 148].

Ключевую роль в возможности персистенции респираторных вирусов играет состояние иммунной системы ребенка. В свою очередь, вирусиндуцированные изменения иммунокомпетентных клеток могут приводить к дальнейшему дисбалансу иммунологического равновесия, способствуя формированию воспаления и гиперреактивности дыхательных путей [25; 31; 42]. В связи с чем, следующим шагом в исследовании было изучение адаптивного и врожденного иммунитета у детей интересующего нас возрастного диапазона с рецидивирующим СБО.

Сравнительный анализ исследуемых групп с группой контроля выявил достоверно значимые различия по уровню ИФ, так у детей с персистирующим фенотипом средний уровень ИФ был выше, чем в контроле и составил  $17,5 \pm 1,1$  ( $p = 0,019$ ), у детей с транзиторным фенотипом –  $16,2 \pm 1,2$  ( $p = 0,002$ ), по критерию Манна – Уитни.

Изменения в иммунограмме у детей с рецидивирующим СБО характеризуются усилением функциональных особенностей фагоцитов путем активации кислородозависимых механизмов киллинга как у детей с транзиторным СБО (НСТ – тест спонтанный –  $45,2 \pm 5,5$  усл.ед. ( $p=0,003$ , критерий Манна-Уитни), так и у детей с персистирующим СБО –  $45,4 \pm 5,9$  усл. ед. ( $p=0,020$ , критерий Манна-Уитни) в сравнении с контролем. Не исключается, что выявленные особенности фагоцитоза у детей с РСБО обусловлены влиянием микробиома дыхательных путей.

У детей анализируемых групп определены достоверно значимые высокие резервные способности фагоцитов в сравнение с контролем, так показатель индуцированного теста с НСТ в группе детей с транзиторным СБО в среднем составил  $69,6 \pm 5,0$  усл.ед. ( $p = 0,040$ , Критерий Манна-Уитни), у детей с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции –  $77,9 \pm 5,2$  усл.ед. ( $p = 0,009$ , Критерий Манна-Уитни), что соответствует литературным данным [1; 6; 37; 44; 62].

Достоверно значимые межгрупповые различия показателей фагоцитоза у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами СБО не были выявлены.

Известно, что активация фагоцитов является не только эффектором элиминационных, но и деструктивных процессов в организме, что послужило основанием для изучения цитокиновой регуляции иммунитета [44; 62].

Уровень изучаемых цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) у обследованных детей значительно различался между группами ( $p \leq 0,05$ , критерий Краскела-Уоллеса).

Значения IL-4, IL-6, IL-8 у детей с персистирующим фенотипом СБО по критерию Манна-Уитни были выше в сравнении с контрольной группой: уровень IL-8 составил  $10,1 \pm 1,6$  пг/мл ( $p = 0,001$ ); уровень IL-6 –  $15,5 \pm 1,4$  пг/мл ( $p = 0,001$ ); уровень IL-4 –  $9,9 \pm 1,5$  пг/мл ( $p = 0,001$ ), в отличие от пациентов с транзиторным фенотипом СБО, у которых значимые различия определены только по уровню IL-6 –  $11,7 \pm 1,4$  пг/мл ( $p = 0,001$ ), а показатели IL-4 –  $4,1 \pm 0,4$  пг/мл ( $p = 0,772$ ), и IL-8 –  $5,6 \pm 0,6$  пг/мл ( $p = 0,295$ ) практически не отличались от уровня этих цитокинов в контрольной группе.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом СБО статистически значимо повышаются концентрации как провоспалительных (IL-6, IL-8), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4), в сравнении, как с группой контроля, так и с группой детей с транзиторным фенотипом СБО. Сохранение умеренно высоких уровней провоспалительных цитокинов у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами СБО, после купирования СБО, поддерживает активность моноцитарно-фагоцитарного звена, активируя адаптивный иммунитет,

направленный на потенцирование бактерицидности с одной стороны, и поддержание воспаления, с другой стороны. В исследовательских работах, представленных на сегодняшний день в научной литературе, есть все больше доказательств того, что в патогенезе рецидивирующего СБО у детей, обусловленного вирусной инфекцией центральное место занимает именно нейтрофильное воспаление [74; 208; 209].

Считается, что повышение уровня провоспалительных цитокинов является особенностью созревания иммунной системы в раннем возрасте. Вполне вероятно, что у детей с повторяющимися, вирусиндуцированными СБО, уровень провоспалительных цитокинов высок [44; 152]. Однако, иммунный ответ у детей с транзиторным фенотипом СБО протекает без значимой экспрессии интерлейкинов IL-4 и IL-8, принимающих участие в формировании патологического воспаления в слизистой бронхиального дерева, приводящего к гиперреактивности дыхательных путей.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции отмечается экспрессия медиаторов воспаления как Th2, так и Th1 – иммунного ответа, что, по-видимому, объясняется вовлечением в патологический процесс более одного иммунного механизма, запускающего каскад патологических событий, направленных на поддержание воспалительных реакций и приводящих к гиперреактивности дыхательных путей.

Таким образом, высокие уровни – IL-4, IL-8, могут быть биомаркерами для исходного фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста с исходно низким индексом предрасположенности к астме - API, с последующим прогнозом риска развития бронхиальной астмы, нацеливая на персонафицированную профилактику заболевания.

*На третьем этапе исследовательской работы проводили сравнительный анализ анамнестических и клинико-лабораторных характеристик изучаемых фенотипов бронхообструкции.*

Одним из значимых факторов риска в формировании БА, по данным современной литературы, является атопия. В нашем исследовании встречаемость атопии у детей с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции составила 25 (56,8%), в группе детей с транзиторным синдромом бронхиальной обструкции 14 (35,9%). Атопия у детей была представлена проявлениями пищевой аллергии, которая отмечалась у 11 (25,0%) исследуемых с персистирующим СБО, и 4 (10,3%) детей с транзиторным СБО; сенсibilизация к бытовым аллергенам выявлена у 2(4,5%) детей с персистирующим синдромом СБО, и 2 (22,2%) детей с транзиторным фенотипом СБО; медикаментозная аллергия встречалась у 11 (25,0%) детей с персистирующим СБО, и у 6 (15,4%) с транзиторным СБО. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам в исследуемых группах не была выявлена, вероятнее всего из-за возрастных особенностей исследуемых.

Обращает на себя внимание, что проявления атопии у детей с персистирующим и транзиторным синдромом бронхиальной обструкции в сравнении с группой контроля являются значимым предиктором. Однако, значимость этого фактора риска в развитии изучаемых фенотипов оказалась различной, для фенотипа Pw критерий  $\chi^2$  составил 20,1, при  $p = 0,001$ , тест отношения правдоподобия –  $LR+ = 17,1$ , а для фенотипа Tw критерий  $\chi^2 = 8,7$ , при  $p = 0,004$ ,  $LR+ = 10,7$ .

Анализируя значимость наследственной предрасположенности к рецидивированию СБО, мы выявили 5 (11,4%), и 2 (5,1%) случаев проявлений атопии у матерей детей с персистирующим и транзиторным фенотипами СБО соответственно, при этом атопия проявлялась в виде пищевой, пыльцевой и медикаментозной аллергии. Частота встречаемости атопии у отцов составила 3 (6,8%) и 2 (5,1%) в группах исследуемых детей с персистирующим и транзиторным СБО соответственно. Встречаемость атопии у бабушки и дедушки составила 3 (6,8%), у других близких родственников – 5 (11,4%) случаев в группе с персистирующим синдромом бронхиальной обструкции, в группе с транзиторным фенотипом атопия у близких родственников не выявлена.

Для персистирующего фенотипа, отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям информативен критерий  $\chi^2$  составил 4,87 при  $p = 0,024$ , в то время как для транзиторного фенотипа СБО этот фактор не имеет существенного значения.

Оценивая значимость наследственной предрасположенности к атопии у детей, следует отметить, что проявления атопии у родственников исследуемых, немаловажный фактор риска для прогнозирования персистирования СБО.

Таким образом, патогенетические особенности рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего и дошкольного возраста лежат в основе фенотипической классификации.

Из анализируемых перинатальных факторов риска для детей с транзиторным фенотипом СБО достоверно значимых факторов риска не выявлено.

Сравнительный анализ гендерных особенностей показал преобладание мальчиков в обеих исследуемых группах, так в группе детей с персистирующим фенотипом СБО мальчиков было 26(59,1%), девочек 18 (40,9%), в группе с транзиторным фенотипом СБО превалирование мужского пола было очевиднее – мальчиков 28 (71,7%), девочек 11(28,3%).

Несмотря на то, что в анализируемых фенотипах было больше мальчиков, гендерный признак не определен как статически значимый фактор риска в прогнозировании исхода, рецидивирующего СБО, однако многими исследователями гендерные характеристики определены как достоверно значимые [96; 141; 187; 204; 220].

Из анализируемых перинатальных факторов риска для детей с транзиторным фенотипом СБО достоверно значимых факторов риска не выявлено.

У детей с персистирующим фенотипом СБО, патология верхних дыхательных путей не влияет на исход заболевания, в отличие от транзиторного фенотипа, при котором риносинусит (критерий  $\chi^2 = 5,7$  при  $p = 0,018$ ) и аденоидит (критерий  $\chi^2 = 7,8$  при  $p = 0,018$ ) являются достоверно значимыми критериями.

Показатели гемограмм и иммунограмм исследуемых детей оценивали с помощью референтных значений с учетом возрастных особенностей. Результаты исследований преобразовывали в порядковые, бинарные величины – выше или ниже коридора референтных значений, с последующим составлением четырехпольной таблицы сопряженности и проведением частотного анализа для оценки значимости критерия [2; 27].

Анализ показателей гемограмм определил эозинофилию (критерий  $\chi^2 = 7,0$  при  $p = 0,009$ ) как значимый фактор риска для персистирующего фенотипа СБО. Для Tw достоверно значимых критериев не выявлено.

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил в обеих исследуемых группах достоверно высокие показатели IgG. У детей с персистирующим фенотипом СБО (критерий  $\chi^2 = 21,1$  при  $p = 0,001$ ), у детей с транзиторным фенотипом СБО (критерий  $\chi^2 = 32,6$  при  $p = 0,001$ )

Таким образом, анализируя факторы риска персистирующего и транзиторного фенотипов СБО, определили как общие тенденции, так и различия, что способствовало их дальнейшему изучению. На следующем этапе логистического анализа оценивали относительный риск (RR) наиболее значимых факторов риска фенотипов бронхообструкции.

Изучая факторы риска персистирующего фенотипа было выявлено, что проявления атопии у исследуемых детей, повышает вероятность реализации БА в 2,4 раза (RR =  $2,42 \pm 0,18$ , 95% CI: 1,69 – 3,47), при этом предикторами являются - пищевая (RR =  $1,72 \pm 0,15$ , 95% CI: 1,29 – 2,29) и медикаментозная аллергии (RR =  $1,72 \pm 0,15$ , 95% CI: 1,29 – 2,29). Не менее важным фактором для Pw является наследственная предрасположенность к атопии (RR =  $2,43 \pm 0,18$ , 95%CI: 1,69 – 3,47), а для Tw достоверного значения не имеет (RR =  $1,25 \pm 0,16$ , 95%CI: 0,92 – 1,19). В своей работе, также как M.R. Simon et al., изучая предикторы, мы исключили значимость атопии и наследственной предрасположенности к атопии у детей с транзиторным фенотипом бронхообструкции [187].

Наибольший интерес представляет изучение гематологических факторов. У детей с персистирующим фенотипом в гемограмме отмечаются следующие

значимые изменения: лейкопения и эозинофилия ( $RR = 1,54 \pm 0,17$ , 95% CI: 1,10 – 2,16), ( $RR = 2,54 \pm 0,33$ , 95% CI: 1,33 – 4,84). У детей с транзиторным фенотипом изучаемые факторы не несут такой информативности.

Для обоих изучаемых фенотипов гипериммуноглобулинемия G - значимый критерий, так повышение IgG в 3 раза повышает риск реализации транзиторного фенотипа ( $RR = 3,1 \pm 0,26$ , 95% CI: 1,87 – 5,20), для персистирующего фенотипа СБО относительный риск составил –  $RR = 2,8 \pm 0,23$ , при 95% CI: 1,77 – 4,43.

Изучая цитокиновый профиль пациентов с РСБО пришли к выводу, что у детей с транзиторным фенотипом отмечается повышение уровня в сыворотке крови IL-6 ( $RR = 1,63 \pm 0,23$ , 95% CI: 1,04 – 2,57). У малолетних с персистирующим фенотипом выявлено повышение всех изучаемых интерлейкинов: IL-1 $\beta$  ( $RR = 1,92 \pm 0,24$ , 95% CI: 1,19 – 3,09), IL-4 ( $RR = 1,54 \pm 0,17$ , 95% CI: 1,10 – 2,16), IL-6 ( $RR = 1,73 \pm 0,22$ , 95% CI: 1,11 – 2,67), IL-8 ( $RR = 2,08 \pm 0,373$ , 95% CI: 1,0 – 4,31).

На следующем шаге своего исследования проводили сравнительный анализ значимости, выявленных факторов риска персистирующего и транзиторного фенотипов СБО. Интересен тот факт, что пищевая сенсibilизация ( $p=0,021$ ) и медикаментозная аллергия ( $p=0,021$ ) существенно влияют на формирование персистирующего фенотипа бронхиальной обструкции. Для транзиторного фенотипа наиболее значимым были заболевания верхних дыхательных путей: риносинусит ( $p=0,008$ ), аденоидит ( $p=0,008$ ).

Изучаемые гематологические маркеры такие как: лейкопения ( $p=0,001$ ), эозинофилия ( $p=0,034$ ) значимы для персистирующего фенотипа. В отличие от транзиторного фенотипа, не имеющего значимых гематологических критериев

Применяя пошаговое исключение предикторов с учетом достоверности, построили модель клиничко-патогенетического варианта фенотипа бронхообструкции (Tw) с высоким риском трансформации в БА.

В своей работе мы стремились выявить детей раннего возраста, имеющих на момент исследования низкий индекс предрасположенности к астме – API, с

последующей возрастной эволюцией рецидивирующего СБО в БА, и определить у них наиболее значимые предикторы реализации БА.

Одним из валидных критериев для риска реализации БА у детей с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции, оцениваемый с помощью индекса предрасположенности к астме – API, является верифицированный диагноз БА у матери. В своей работе мы показали значимость в реализации персистирующего фенотипа СБО любых проявлений атопии у родственников ребенка как I, так и II линии родства.

В связи с тем, что эозинофилия, являясь одним из малых критериев прогностического индекса предрасположенности к астме – API, не имела в совокупности с другими критериями достаточных оснований для утверждения обратного, в исследование были включены дети, у которых содержание эозинофилов в периферической крови было более 4%. Однако, в ходе многомерного анализа, эозинофилия у детей с персистирующим фенотипом СБО определена, как значимый фактор риска развития БА.

Выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей изучаемых фенотипов СБО не имели межгрупповых отличий. Достоверно значимые различия выявлены при исследовании цитокинового профиля у детей с Pw и Tw.

Таким образом, проведя поэтапный многовариантный статистический анализ, определили клиничко-патогенетические особенности изучаемых фенотипов бронхообструкции. Так, у детей с персистирующим фенотипом наиболее значимые факторы: любые проявления атопии у родственников, вне зависимости от степени родства; указание в анамнезе на более 2-х беременностей у матери; любые проявления атопии у ребенка; гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения); повышение в сыворотке крови уровня IL-4, IL-6 и IL-8; гипериммуноглобулинемия G. Характерными клиничко-прогностическими факторами риска для транзиторного фенотипа СБО являются: сопутствующая патология верхних дыхательных путей (аденоидит, синусит); гипериммуноглобулинемия G; повышение в сыворотке крови уровня IL-6.



*На четвертом этапе исследовательской работы, определив клиничко-патогенетические особенности изучаемых фенотипов бронхообструкции у детей и возрастную эволюцию клинических симптомов, используя результаты шестилетнего катамнеза, подошли к разработке прогностической модели риска развития БА в более позднем возрасте у детей с РСБО и исходно низким прогностическим индексом - API.*

Мы проанализировали исходные данные 83 детей с РСБО в возрасте от года до шести лет.

По данным шестилетнего катамнеза, в соответствии с возрастной эволюцией бронхообструктивного синдрома сформировали следующие группы: дети с подтвержденным диагнозом БА в течение периода наблюдения - “больные” (n = 44), у которых верифицирован персистирующий фенотип бронхообструкции и группа детей, не имеющих рецидивов СБО по истечении периода наблюдения – “здоровые” (n = 39), с верифицированным транзиторным фенотипом бронхообструкции, средний возраст детей на момент исследования составил  $8,9 \pm 0,1$  лет.

Объединив все изучаемые критерии, преобразованные в дихотомические переменные (1- наличие признака, 2 – отсутствие признака), в четырехпольную таблицу сопряженности, оценили влияние каждого фактора на исход заболевания, путем многочисленных эмпирических расчетов.

Из общего числа изучаемых предикторов, выделили 13, которые с высокой степенью вероятности влияли на исход заболевания (уровень в сыворотке крови  $IL-1\beta > 10$  пг/мл, уровень в сыворотке крови  $IL-4 > 10$  пг/мл, уровень в сыворотке крови  $IL-8 > 10$  пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель  $IgE > 52$  МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000г, проявления атопии у родственников I и II линии родства, лимфоцитоз, нейтрофилез, снижение уровня процента фагоцитоза).

Принимая во внимание результаты сравнительного анализа показателей  $IL-1\beta$ ,  $IL-4$ ,  $IL-8$ ,  $IL-6$  и  $IgE$  у детей с персистирующим фенотипом (n=44), контрольной группой (n=32) и пациентов с транзиторным фенотипом (n=39)

(Таблица 11), было принято в последующих расчетах расценивать значения выше уровней IL-1 $\beta$  - 6,1 пг/мл, IL-4 - 8,4 пг/мл, IL-6 - 13,1 пг/мл, IL-8 - 8,5 пг/мл и IgE - 48,1 МЕ/мл как высокие.

Используя регрессивный анализ, построили исходную модель прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, с помощью которой оценивали предикторную роль таких факторов риска как: уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE >48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000 г, проявления атопии у родственников I и II линии родства. Значения коэффициента множественной корреляции ( $R = 0,827$ ) и коэффициента множественной детерминации ( $R^2 = 0,685$ ), говорят об адекватности построенной модели прогнозирования, способной корректно анализировать до 68,5% данных. Репрезентативность модели доказана значением асимптотической значимости F- критерия Фишера ( $\text{sig} < 0,001$ ), свидетельствуя о ее достоверности для всей генеральной совокупности в целом. Информативность модели оценивали при помощи ROC-кривой ( $\text{AUC} = 0,908$ ).

Анализируя значение критерия  $\chi^2$  Пирсона, оценили вклад каждого фактора риска в исходную модель прогноза. Провели расчет коэффициентов регрессии и константы. С целью интеграции в практическую медицину модели создали инструмент прогнозирования, преобразовав коэффициенты регрессии путем умножения на коэффициенты 10 и 3, с последующим округлением значения до 1 знака после целого числа. Для каждого фактора включенного в инструмент прогнозирования БА определили баллы со значением «ноль», означающего отсутствие фактора у исследуемого, и значением от 1-4, если фактор присутствовал. Максимальное количество, которое можно получить при использовании инструмента прогнозирования – 20 баллов, при этом максимальная сумма значений коэффициентов составляет 98, что соответствует 95% вероятности формирования БА в течение последующих 6 лет.

Проверку валидности инструмента прогнозирования оценивали с помощью критерия альфа Кронбаха. Оценивая значение критерия можно судить о высокой надежности инструмента и внутренней согласованности включенных в таблицу переменных. Перекрестная проверка инструмента прогнозирования проведена на представленных клинических примерах. Следующим шагом нашего исследования стало построение прогностической модели с помощью бинарного логистического анализа. Используя метод исключения, определили 3 значимых предиктора для персистирующего фенотипа бронхообструкции, с высоким риском трансформации в БА. Значимыми оказались: уровень IL-4 > 8,4 пг/мл, IL8 > 8,5 пг/мл и IgE > 48,1 МЕ/мл. Для каждого предиктора рассчитаны коэффициенты, доказана их статистическая значимость. Так, для показателя IL-4 > 8,4 пг/мл, критерий Вальда составил 4,460,  $p = 0,035$ , для предиктора - уровень IL8 > 8,5 пг/мл критерий Вальда = 3,936,  $p = 0,047$ , а для переменной - уровень IgE > 48,1 МЕ/мл критерий Вальда = 14,142,  $p < 0,001$ . Информативность модели «хорошая» ( $AUC = 0,737$ ) оценена по результату ROC-кривой. Общий процент корректных предсказаний составил - 80,7%.

Анализируя валидность построенной модели прогнозирования, провели ее тестирование на массиве количественных данных, полученных в исследовательской работе. Интерпретируя полученные результаты можно сделать вывод о том, что, используя для расчета прогноза исхода заболевания показатели уровней в сыворотке крови IgE, IL-8, IL-4 у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом ( $n=83$ ), вероятность корректных результатов составит 80,7%, что соответствует данным тестируемой модели.

Калибровка анализируемой модели показала лучший результат, критерий согласия Хосмера – Лемешева составил 0,083, в отличие от значения критерия согласия тестируемой модели (0,078).

Информативность и достоверность полученных результатов интерпретировали с помощью ROC- кривой,  $AUC$  ROC- кривой и доказали значительное повышение информативности модели, так  $AUC$  для тестируемой

модели составила 0,737, а при перекрестной проверке информативность модели повысилась и составила 0,901.

Оценивали прогнозируемую вероятность формирования БА у детей с РСБО с помощью калибровочного графика, где частота вероятности прогноза представлена на основе фактически наблюдаемой частотой подтвержденного диагноза (БА) в исследуемой группе по истечению 6 летнего периода, и представлена на графике в виде кривой, повторяющей линию аппроксимации, демонстрируя, тем самым, очень хороший результат.

При сравнительном анализе уровней в сыворотке крови IL-4, IL-8 и IgE у детей с персистирующим фенотипом (n=44) отмечаются более высокие значения этих показателей в сравнении с контрольной группой (n=32) и детьми с транзиторным фенотипом (n=39), статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Краскела-Уоллеса. В связи с чем, все значения выше среднего уровня показателей IL-4 ( $9,9 \pm 1,5$  пг/мл,  $p = 0,001$ ), IL-8 ( $10,1 \pm 1,6$  пг/мл,  $p=0,010$ ) и IgE ( $51,4 \pm 3,3$  МЕ/мл,  $p = 0,001$ ) принято расценивать как высокие. Учитывая репрезентативность и высокую информативность анализируемой модели, уровни в сыворотке крови IL-4  $\geq 8,4$  пг/мл, IL-8  $\geq 8,5$  пг/мл и IgE  $\geq 48,1$  МЕ/мл оценены как маркеры персистирующего фенотипа бронхообструкции, которые могут быть использованы для его верификации и с 95%-й вероятностью прогнозировать формирование БА.

Таким образом, с помощью регрессионного анализа построили статистически значимые модели, позволяющие с высокой вероятностью прогнозировать формирование БА на следующих возрастных периодах для каждого ребенка, и определили наиболее значимые клинико-иммунологические признаки. Построение «исходной» модели прогнозирования риска развития БА у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом, позволил создать инструмент прогнозирования риска развития БА, с использованием данных анамнеза и лабораторных показателей, позволяющий с помощью подсчета баллов и коэффициентов интерпретировать вероятность прогноза.

Построение «тестируемой» модели, позволило определить значимые иммунологические критерии для персистирующего фенотипа бронхообструкции (уровень в сыворотке крови IL-4 более 8,4 пг/мл, IL-8 более 8,5 пг/мл, IgE более 48,1 МЕ/мл), что позволит использовать их для верификации фенотипа и прогнозирования исхода заболевания в БА на следующих возрастных этапах.

## ВЫВОДЫ

1. Факторами риска рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей с низким индексом предрасположенности к астме - API на момент обследования являются: со стороны ребенка: масса при рождении ниже 3000г, аллергические проявления у исследуемых детей; со стороны матери: неблагоприятное течение беременности, а именно гестоз, количество беременностей в анамнезе не менее 3; снижение процента фагоцитоза; снижение НСТ - теста спонтанного; повышение уровня В-клеток, Ig G и M, IL-6.

2. Анализ клинико-anamнестических, иммунорегуляторных факторов, возрастной эволюции клинических симптомов показал гетерогенность бронхообструктивного синдрома у детей, позволил верифицировать транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструкции, определил их диагностические маркеры и клинико-патогенетические особенности.

3. Наиболее значимыми факторами риска развития персистирующего фенотипа бронхообструкции являются: проявления атопии, в том числе пищевая сенсибилизация и медикаментозная аллергии; наследственная предрасположенность к атопии I и II линии родства; лейкопения, эозинофилия (более 4%); повышение уровней IgG, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и IL-8. Факторами риска развития транзиторного фенотипа бронхообструкции у детей являются: риносинусит, аденоидит, повышение уровня IgG и IL-6.

4. Прогностическая модель риска развития бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом и низким исходным прогностическим индексом – API представлена 9 предикторами (уровень в сыворотке крови IL-4 >8,4 пг/мл, уровень в сыворотке крови IL-8 >8,5 пг/мл, лейкопения, гестоз, показатель IgE>48,1 МЕ/мл, количество беременностей не менее 3, эозинофилия (более 4%), масса при рождении ниже 3000г, проявления атопии у родственников I и II линии родства). Для интеграции в практическую медицину модель прогноза представлена в виде инструмента прогнозирования риска развития БА. Для верификации персистирующего фенотипа

бронхообструкции и прогноза высокого риска формирования БА построили модель прогнозирования, включающую маркеры фенотипа - показатели сыворотки крови (IL-4 >8,4 пг/мл, IL-8 >8,5 пг/мл, IgE>48,1 МЕ/мл).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение цитокинов IL-4, IL-6 и IL-8 может быть использовано для фенотипирования рецидивирующего синдрома бронхиальной обструкции и прогноза высокого риска формирования БА.

2. У детей раннего и дошкольного возраста с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом врачам-педиатрам следует учитывать выявленные факторы риска и использовать в своей работе инструмент прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей.

3. При определении в сыворотке периферической крови концентрации IL-4 более 8,4 пг/мл, в сочетании с концентрацией IL-8 более 8,5 пг/мл, IgE более 48,1 МЕ/мл у детей в возрасте от 1 года до 6 лет, с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции и исходно низким индексом предрасположенности к астме - API прогнозируют развитие бронхиальной астмы (патент на изобретение 2676477 РФ, МПК G01N33/4829, опубл.12.2018. Бюл. № 1).



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА	Бронхиальная астма
БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВПР	Врожденный порок развития
ГБУЗ АО «ДГКБ №2»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Астраханской области «Детская городская клиническая больница №2»
ИФ	Индекс фагоцитоза
НСТ –тест	Тест восстановления нитросинего тетразолия
ОКС	Операция кесарева сечения
ОРИ	Острая респираторная инфекция
ПФ	Процент фагоцитоза
РБ	Рецидивирующий бронхит
РСБО	Рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции
РС-вирус	Респираторно-синцитиальный вирус
СБО	Синдром бронхиальной обструкции
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЭМИ	Электромагнитное излучение
AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma and Immunology)	Американская академия аллергии, астмы и иммунологии
ADEPT (Airways Disease Endotyping for Personalized Therapeutics)	Исследовательская группа «Эндотипирование болезней дыхательных путей для персонализированной терапии»
AdV (Adeno virus)	Аденовирус
ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children)	Продольное исследование родителей и детей Avon (Великобритания)
API (Asthma Predictive Index)	Индекс предрасположенности к астме
mAPI	Модифицированный Индекс предрасположенности к астме
ucAPI	Индекс API Университета Цинциннати
ATS (American Thoracic Society)	Американское торакальное общество
AUC (area under the curve)	площадь под кривой рабочих характеристик модели прогнозирования
EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)	Европейская академия аллергии и клинической иммунологии
Evw (Episodic viral wheeze)	Эпизодический (вирусный) фенотип СБО
ERS (European Respiratory Society)	Европейское респираторное общество
GINA (Global Initiative for Asthma)	Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы
hBoV (Human Boka virus)	Бокавирус
H. influenza	Haemophilus influenza
HRV (Human rhinovirus)	Риновирус
hMPV (Human Metapneumo virus)	Метапневмовирус
Ig A, M, G, E	Иммуноглобулин (А, М, G, E)
IIS (Infant Immune Study)	Исследование
IL (Interleukin )	Интерлейкин
ILC2s (Innate Lymphoid Cells)	Врожденные лимфоидные клетки 2-й группы

Imw (Intermediate-onset wheeze)	Фенотип бронхообструкции с промежуточным началом
INF- $\gamma$	интерферон- $\gamma$
ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood)	Международное исследование астмы и аллергии у детей
LT- $\alpha$ (Lymphotoxin- $\alpha$ )	Лимфотоксин $-\alpha$
Lw (Late-onset wheeze)	Фенотип бронхообструкции с поздним началом
MeDALL (Mechanisms of the Development of Allergy)	Механизмы развития аллергии
M. catarrhalis	Moraxella catarrhalis
MTW (Multipletrigger wheeze)	Мультитриггерный фенотип СБО
NEA (Non- Eosinophilic (allergic) asthma)	Неэозинофильная (аллергическая) астма
NIZw (never/infrequent wheeze)	Отсутствие СБО/редкие эпизоды СБО
NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute)	Национальный институт сердца, легких и крови институт (США)
NNH (number needed to harm)	Индекс потенциального вреда
OR (odds ratio)	Отношение шансов
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PARIS (Cohort in Paris)	Когортное исследование во Франции, вошедшее в международное исследование MeDALL
PASTURE (Protection against Allergy Study in Rural Environments)	Международное исследование «Защиты от аллергии в сельской местности», проводимое в пяти европейских странах: Австрии, Финляндии, Франции, Германии и Швейцария
Paw (Persistent allergic wheezing)	Атопический фенотип бронхообструкции
Pew (Prolonged early wheeze)	Ранние пролонгированные (длительные) бронхообструкции
PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy)	Многоцентровое когортное исследование в Нидерландах «Профилактика и заболеваемость астмой и аллергией на клещей»
PRACTALL (Practical Allergology)	Консенсус по педиатрической бронхиальной астме
Pw (Persistent wheeze)	Персистирующий фенотип бронхообструкции
ROC (receiver operating characteristic)	кривая рабочих характеристик модели прогнозирования
RSV (Respiratory syncytial virus)	Респираторно-синцитиальный вирус
RR (relative risk)	Относительный риск
S. aureus	Staphylococcus aureus
Se (Sensitivity)	Чувствительность
Sp (Specificity)	Специфичность
St. pneumonia	Streptococcus pneumonia
SWS (Southampton Women's Survey)	Исследование женщин Саутгемптона
Tew (Transient early wheeze)	Транзиторный ранний фенотип бронхообструкции
TcrS (Tuscon children's respiratory Study)	Детское респираторное исследование в Тусоне
TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)	Тимус-стромальный лимфопоэтин
Tw (Transient wheeze)	Транзиторный фенотип бронхообструкции
U-BIOPRED (Unbiased BIOmarkers)	Исследовательский проект «Объективные

in PREDiction of respiratory disease  
outcomes)

WASP (World Asthma Phenotypes)

95% CI (confidence interval)

биомаркеры для прогнозирования исходов  
респираторных заболеваний» (Великобритания)

Международное сотрудничество «Мировые  
фенотипы астмы»

95%-й доверительный интервал

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенов, И. А. Клинико-эпидемиологическая оценка состояния здоровья детей, длительно проживающих в районе расположения крупного газохимического комплекса: дис. ... д-ра мед. наук. / И. А. Аксенов. – Астрахань, 2007. – 287 с.
2. Аксенов, И. А. Прогнозирование частых заболеваний у детей экологически неблагоприятного региона / И. А. Аксенов, А.А Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 62-68.
3. Баранов, А. А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. А Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 72-76.
4. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхитом / А. А.Баранов, Л. С. Намазова - Баранова. – Москва, 2015. – 11 с.
5. Батожаргалова, Б. Ц. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б. Ц. Батожаргалова, Ю. Л. Мизерницкий, М. А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4. – С. 59-69.
6. Башкина, О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиновая терапия у детей с рецидивированием респираторных заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / О. А. Башкина. – М., 2006. – 50 с.
7. Безрукова, Д. А. Качество питьевой воды и заболеваемость атопической патологией у детей и подростков, проживающих в условиях йодного дефицита и антропогенного загрязнения окружающей среды / Д. А. Безрукова, А. А Джумагазиев, А. Б. Мяснищева, О. А. Шелкова // Экология человека. – 2010. – № 6. – С. 24-29.
8. Безрукова, Д.А. Атопическая патология у детей, проживающих в условиях сочетанного воздействия антропогенной нагрузки и йодного дефицита / Д. А. Безрукова // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астраханская государственная медицинская академия. Астрахань, 2010. – 43 с.
9. Ботвиньев, О.К. Детский нурофен в лечении детей с лихорадкой в стационаре / О.К. Ботвиньев, И.О. Скугаревская // Врач. – 2014. – №12. – С. 46-50.
10. Геппе, Н. А. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста / Н. А. Геппе, Н.Г.Колосова // Consilium Medicum. – 2016. – № 11. – С. 25-29
11. Геппе, Н. А. Муколитические и бронхолитические средства в терапии бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Школа для практикующих врачей». – 2012. – С. 38-43
12. Геппе, Н. А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н. А. Геппе, Н. А. Селиверстова, В. С. Малышев, Н. Г. Машукова, Н. Г. Колосова // Русский медицинский журнал. – 2011. –Т. 19, № 22. – С. 1333–1404.
13. Геппе, Н. А. Роль респираторных инфекций в развитии и течении бронхиальной обструкции и бронхиальной астмы у детей: обзор литературы / Н. А. Геппе, И. А. Дронов // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. (Прил.). – 2016; 01. – С. 71-74
14. Геппе, Н. А. Значение современных руководств в улучшении мониторингования и лечения бронхиальной астмы у детей / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 165-168.
15. Геппе, Н. А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий // Трудный пациент. – 2009. – № 1(2). – С. 35-39
16. 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.

17. Гржибовский, А. М. Доверительные интервалы для частот и долей / А. М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – №5. – С. 57-60.
18. Гржибовский, А. М. Анализ категориальных данных с использованием пакета статистических программ SPSS / А. М. Гржибовский, Т. Н. Унгурияну // Учебное пособие. Туркестан, 2015. – 90 с.
19. Гржибовский, А. М. Когортные исследования в здравоохранении / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов // Наука и Здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 5-16.
20. Гржибовский, А. М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS: и проверка распределения / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23.
21. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 5-28.
22. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 3. – С. 5-25.
23. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. 2016. – № 4. – С. 5-37.
24. Гржибовский, А. М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 57-60.
25. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 6. – С. 5-39.
26. Гржибовский, А. М. Анализ биомедицинских данных с использованием пакета статистических программ SPSS / А. М. Гржибовский, Т. Н. Унгурияну // Учебное пособие. Архангельск, 2017. – 293 с.
27. Джумагазиев, А. А. Использование аппарата «АСТЕР» в комплексной реабилитации часто болеющих детей / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Н. Д. Савенкова // Труды АГМА. Актуальные вопросы современной медицины. – 2011. – Т. 42. – С. 104–105.
28. Джумагазиев, А. А. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста в зависимости от иммуногенетического и иммунного статуса при рождении / А. А. Джумагазиев // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук // Москва, 1992. – 13 с.
29. Жаков, Я. И. Клинико-anamnestические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы / Я. И. Жаков, О. Г. Рыбакова, Е. Е. Минина, Л. В. Медведева // Сибирский мед. журн. (Иркутск). – 2015. – № 5. – С. 31-34.
30. Жаков, Я. И. Клиническое значение исследования цито-иммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет / Я. И. Жаков, Ю. Л. Мизерницкий, О. Г. Рыбакова, Е. Е. Минина // Вопросы практ. педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 8-12.
31. Зайцева, А. А. Острый бронхит / А. А. Зайцева, И. Ц. Кулагина // Фарматека. – 2015. – Т. 14, № 307. – С. 89–95.
32. Зайцева, О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева // Медицинский совет. – 2013. – № 1. – С. 34–41.
33. Зайцева, С. В. Бронхиты у детей – возможности фитотерапии / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 96–102.
34. Иванова, Н. А. Бронхиальная обструкция у детей: дифференцированный подход к

- диагностике и ведению пациентов / Н. А. Иванова // *Consilium Medicum. Педиатрия. (Прил.)*. – 2015. – № 03. – С. 57-61
35. Ильенкова, Н. А. Дифференциальный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста / Н. А. Ильенкова., С. В. Смирнова, Н. А. Соловьева, И. В. Черепанова // *Доктор ру*. – 2016. – Т. 6, № 123. – С. 6 - 8.
  36. Кривицкая, В. З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения / В. З. Кривицкая // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 35-43.
  37. Лукашевич, М. Г. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста: что должен знать врач общей практики / М. Г. Лукашевич // *Сборник статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения юга россии, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России*. – 2016. – С. 173-182.
  38. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференцированная иммунокоррекция у детей с частыми респираторными инфекциями / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова // М.: «Оверлей», 2009. – 144.с.
  39. Мицкевич, С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей дифференцированная тактика диагностики и лечения / С. Э. Мицкевич // *Вестник Челябинского государственного университета*. – 2014. – № 4 (333). Образование и здравоохранение. Вып. 3. – С. 79–85.
  40. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" 4-е изд., испр. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2013. – 182 с.
  41. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. Геппе Н. А., Колосова Н. Г., Кондюрина Е. Г., Малахов А. Б., Мизерницкий Ю. Л., Ревякина В. А. 5-е изд-е. доп. и перераб. – М.: Оригинал-макет, 2017. - 160 с.
  42. Овсянников, Д. Ю. Бронхообструктивный синдром у детей / Д. Ю. Овсянников // *Астма и аллергия*. –2014. – № 1. – С. 13-17.
  43. Петров, Р. В. Оценка иммунного статуса человека: метод. рекомендации / Р. В. Петров, Ю. М Лопухин, А. Н Чередеев и др. – М., 1984. –36 с.
  44. Романцов, М. Г. Респираторные заболевания у часто болеющих детей (Настольный справочник врача) / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова, Ф. И. Ершов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 23 с.
  45. Рыбакова, О. Г. Цито-иммунологические особенности индуцированной мокроты у детей, перенесших острый обструктивный бронхит и с впервые выявленной бронхиальной астмой / О. Г. Рыбакова, Е. Е. Минина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 5.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22614> (дата обращения: 29.11.2019)
  46. Савенкова, Н. Д. Использование аппарата неинвазивного микроволнового воздействия в реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // *Экология человека*. – 2017. – № 12. – С. 53-59
  47. Савенкова, Н. Д. Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // *Доктор.Ру*. — 2019. — № 5 (160). — С. 11-14.
  48. Савенкова, Н. Д. Пат. 2676477 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 Способ прогнозирования риска развития бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, О. В. Рубальский, С. А. Голубкина, заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. – № 2018124076; заявл. 02.07.2018; опубл. 29.12.2018. Бюл. № 1.
  49. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска возникновения рецидивирующего бронхита у детей, проживающих в условиях воздействия экологических факторов / Н. Д. Савенкова // *Новая наука: теоретический и практический взгляд. Международное научное периодическое издание по итогам Международной научно-практической конференции*

- (г. Ижевск., 4 марта 2017г.). Стерлитамак: АМИ, 2017. — №3(1). – С.11-13.
50. Савенкова, Н. Д. Рецидивирующий бронхит у детей: состояние проблемы / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Научно-практический медицинский журнал. Астраханский медицинский журнал. 2014. – Т.9, №1. – С. 29-37
  51. Самсыгина, Г. А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2015. – Т. 93, № 1. – С. 167-169.
  52. Самсыгина, Г. А. Часто болеющие дети: проблемы и современное состояние дел / Г. А. Самсыгина // Педиатрия, неонатология – 2014, № 6(11). – С. 15-18.
  53. Симонова, О. И. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, А. А. Алексеева, А. А. Томилова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 276-280.
  54. Соловьева Н. А. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста / Н. А. Соловьева, Н. А. Ильенкова, С. В. Смирнова // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 4. – С. 32-38
  55. Сорока, Н. Д. Бронхиты у детей: пособие для врачей / Н. Д. Сорока. – СПб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2006. – 134 с.
  56. Тарасевич, В. Ю. Опыт применения микроволнового аппарата «Астер» в лечении обострений бронхиальной астмы у детей / В. Ю. Тарасевич // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2012. – № 4 (54). – С. 56-60
  57. Терехов, И. В. Особенности биологического действия низкоинтенсивного СВЧ-излучения на продукцию цитокинов клетками крови при внебольничной пневмонии / И. В. Терехов, К. А. Солодух, В. О. Ицкович, В. С. Никифоров // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 67–72.
  58. Токмачев, Е. В. Клиническая эффективность комплексной терапии бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.25 / Е. В. Токмачев; [Место защиты: Воронеж. гос. мед. ун-т им. Н.Н. Бурденко]. - Воронеж, 2016. – 23 с.
  59. Третьякова, Н. М. Факторы риска развития и состояние общей реактивности у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / Н. М. Третьякова, И. Н. Гаймоленко, О. А. Тихоненко, М. В. Максименя // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 23-26.
  60. Федосеев, Г. Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Под ред. Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 344 с.
  61. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
  62. Хаитов, Р. М. Система фаго-иммуноцитов И.И. Мечникова и медицина экстремальных состояний / Р. М. Хаитов, А. Б. Сагакянц // Медицина экстремальных ситуаций. – 2011. – Т. 2 (36). – С. 88-90.
  63. Хаитов, Р. М. Современные подходы к оценке основных этапов фагоцитарного процесса / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 1995. – №4. – С. 3-8.
  64. Хан, М. А. Применение электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности от аппарата «Астер» при заболевании органов дыхания у детей. Методические рекомендации / М. А. Хан. – Москва, 2011. – 14 с.
  65. Чепурная, М. М. Клинико-функциональные и морфологические сопоставления при бронхиальной астме у детей за 15-летний период ее эволюции: диссертация ... доктора медицинских наук : 14.00.09 / М.М.Чепурная; [Место защиты: Ростовский государственный медицинский университет]. - Ростов-на-Дону, 2004. – 280 с.
  66. Ahanchian, H. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? / H. Ahanchian, C. M. Jones, Y-S. Chen, P. D. Sly // BMC Pediatrics. – 2012. – V. 12. –P. 147.
  67. Alvarez-Alvarez, I. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants

- / I. Alvarez-Alvarez, H. Niu, F. Guillen-Grima, I. Aguinaga-Ontoso // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2018. – V. 46, № 3. – P. 210-217.
68. Alves, A. C. A. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation / A. C. A. Alves, R. de P. Vieira, E. C. P. Leal-Junior, S. A. dos Santos, A. P. Ligeiro, R. Albertini, J. A. S. Junior, P. de Tarso, C. de Carvalho // *Arthritis Res Ther*. – 2013. – V. 15, № 5. – P. 116. doi: 10.1186/ar4296.
  69. Amin, P. Optimum predictors of childhood asthma: persistent wheeze or the asthma predictive / P. Amin, L. Levin, T. Epstein, P. Ryan, G. LeMasters, G. Khurana- Hershey, T. Reponen, M. Villareal, J. Lockey, D. I. Bernstein // *Allergy Clin Immunol Pract*. – 2014. – V. 2, № 6. – P. 709–715. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.009.
  70. Antó, J. M. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes / J. M. Antó, P. J. Bousquet, M. Akdis, C. Auffray // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2017. – V. 139, № 2. – P. 388-399.
  71. Asher, I. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / I. Asher, S. Montefort, B. Björkstén, C. K. W. Lai, D. P. Strachan, S. K. Weiland, et al // *Lancet*. – 2006. – V. 368, № 9537. - P. 733-743. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
  72. Asher, M. I. Changes over time in the relationship between symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a global perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / M. I. Asher, A.W. Stewart, G. Wong, D. P. Strachan, L. García-Marcos, H. R. Anderson // *Allergologia et immunopathologia (Madr)*. – 2012: веб – сайт. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Changes-over-time-in-relationship/22297190.html> (дата обращения 23.11.2018).
  73. Asher, M. I. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods / M. I. Asher, U. Keil, H. R. Anderson, R. Beasley, J. Crane, F. Martinez, E. A. Mitchell, N. Pearce, B. Sibbald, A. W. Stewart, et al // *European Respiratory Journal*. – 1995. - V. 8, № 3. – P. 483-491.
  74. Baraldo, S. Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodeling / S. Baraldo, G. Turato, E. Bazzan, A. Ballarin, M. Damin, E. Balestro, K. L. Olinari, F. Calabrese, P. Maestrelli, D. Snijders, A. Barbato, M. Saetta // *European Respiratory Journal*. – 2011. – V. 38. – P. 575 – 583. doi: 10.1183/09031936.00168210
  75. Bartemes, K. R. Dynamic role of epithelial-derived cytokines in asthma / K. R. Bartemes, H. Kita // *Clin Immunol*. – 2013. – V.143, № 3. - P. 222–235. doi: 10.1016/j.clim.2012.03.001.
  76. Bauman, A. Asthma morbidity in Australia: an epidemiological study / A. Bauman, C. A. Mitchell, R. L. Henry, C. F. Robertson, M. J. Abramson, E. J. Comino, M. J. Hensley, S. R. Leeder // *Med*. – 1992. V. – 156, № 12. – P.827-831.
  77. Beigelman, A. Management of preschool recurrent wheezing and asthma: a phenotype-based approach / A. Beigelman, L. B. Bacharier // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2017. – V. – 17, № 2. – P. 131-138. doi: 10.1097 / ACI.0000000000000344
  78. Benavides-Nieto, M. The role of respiratory viruses in children with humoral immunodeficiency on immunoglobulin replacement therapy / M. Benavides-Nieto, A. Méndez-Echevarría, T. Del Rosal, M. L. García-García, I. Casas, F. Pozo, O. De La Serna, E. Lopez-Granados, R. Rodriguez-Pena, C. Calvo // *Pediatr Pulmonol*. – 2019. – V. 54, № 2. – P.194-199.
  79. Bisgaard, H. Prevalence of asthma-like symptoms in young children / H. Bisgaard, S. Szeffler // *Pediatric pulmonology*. – 2007. – V. 42, № 9. – P. 723-728.
  80. Brand, P. L. P. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008 / P. L. P. Brand, D. Caudri, E. Eber, E. A. Gaillard, L. Garcia-Marcos, G. Hedlin, J. Henderson, C. E. Kuehni, P. J. F.M. Merkus, S. Pedersen, A. Valiulis, G. Wennergren, A. Bush // *European Respiratory Journal*. – 2014. – V.43. P. 1172–1177.



- doi: 10.1183/09031936.00199913.
81. Brand, P. L. P. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach / P. L. P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A. L. Boner, J. A. Castro-Rodriguez, A. Custovic, J. de Blic, J. C. de Jongste, E. Eber, M. L. Everard, U. Frey, M. Gappa, L. Garcia-Marcos, J. Grigg, W. Lenney, P. Le Souëf, S. McKenzie, P. J. F. M. Merkus, F. Midulla, J. Y. Paton, G. Piacentini, P. Pohunek, G. A. Rossi, P. Seddon, M. Silverman, P. D. Sly, S. Stick, A. Valiulis, W. M. C. van Aalderen, J. H. Wildhaber, G. Wennergren, N. Wilson, Z. Zivkovic, A. Bush // *European Respiratory Journal*. – 2008. – V. 32. P. 1096-1110.  
doi: 10.1183/09031936.00002108.
  82. Britton, J. Epidemiology of Childhood Asthma / J. Britton, S. Lewis, M. A. Giembycz, B. J. O'Connor // *Asthma: Epidemiology, Anti-Inflammatory Therapy and Future Trends*. Birkhauser Verlag/Switzerland. - 2000. - P. 25-56.
  83. Brooke, E. Infant lung function and wheeze in later childhood in the Southampton Women's Survey / E. Brooke, J. S. A. Lucas, S. A. Collins, J. W. Holloway, G. Roberts, H. Inskip, K. M. Godfrey, C. Cooper, K. C. Pike // *European Respiratory Journal*. – 2014. – V. 43. – P. 919-921.  
doi: 10.1183/09031936.00131613.
  84. Brooks, C. R. Absence of airway inflammation in a large proportion of adolescents with asthma / C. R. Brooks, C. J. van Dalen, A. Zacharasiewicz, et al // *Respirology*. – 2016. – V. 21. – P. 460–466.
  85. Cakebread, J. A. Rhinovirus-16 Induced Release of IP-10 and IL-8 Is Augmented by The Cytokines in a Pediatric Bronchial Epithelial Cell Model / J. A. Cakebread, H. M. Haitchi, Y. Xu, S. T. Holgate, G. Roberts, D. E. Davies // *PLoS One*. – 2014. – V. 9, № 4. - P. 94010.  
doi: 10.1371/journal.pone.0094010
  86. Calvo, C. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children / C. Calvo, M. L. García-García, F. Pozo, D. Carballo, E. Martínez-Monteserín, I. Casas // *J Med Virol*. – 2016. – V. 88, № 12. – P. 2052-2058.
  87. Calvo, C. Respiratory Syncytial Virus Coinfections With Rhinovirus and Human Bocavirus in Hospitalized Children / C. Calvo, M. Luz, G-G. Francisco, P. Gallardo, P. M. Molinero, A. Calderón, M. González-Esguevillas, I. Casas // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – V. 94, № 2. – P. 1788.
  88. Calvo, C. Respiratory viral infections in a cohort of children during the first year of life and their role in the development of wheezing / C. Calvo, I. Aguado, M. L. García-García, E. Ruiz-Chercoles, E. Díaz-Martínez, R. M. Albañil, O. Campelo, A. Olivas, L. Muñoz-Gonzalez, F. Pozo, R. Fernandez-Arroyo, A. Fernandez-Rincón, A. Calderon, I. Casas // *An Pediatr (Barc)*. – 2017. – V. 87, № 2. – P. 104-110.
  89. Carvalho, J. L. Beneficial effect of low-level laser therapy in acute lung injury after i-I/R is dependent on the secretion of IL-10 and independent of the TLR/MyD88 signaling / J. L. Carvalho, A. Britto, A. P. de Oliveira, H. Castro-Faria-Neto, R. Albertini, E. Anatriello, F. Aimbire // *Lasers Med Sci*. – 2017. – V. 32, № 2. – P. 305-315.  
doi: 10.1007/s10103-016-2115-4.
  90. Castro-Rodriguez, J. A. The Asthma Predictive Index / J. A. Castro-Rodriguez // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – V. 11, № 3. - P. 157-161.
  91. Castro-Rodriguez, J. A. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis / J. A. Castro-Rodriguez, G. J. Rodigo // *Pediatrics*. – 2009. – V. 123(3). – P. 519-525.
  92. Castro-Rodriguez, J. A. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children / J. A. Castro-Rodriguez // *Allergy Clin Immunol*. - 2010. – V. 126, № 2. – P. 212–216.
  93. Castro-Rodriguez, J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma / J.A. Castro-Rodriguez // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. - V. 11, № 3. – P.

- 157– 161.
94. Castro-Rodriguez, J.A. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children / J. A. Castro-Rodriguez // *Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 126. – P.212-216.
  95. Caudri, D. Multi-trigger and viral wheeze: describing symptoms or defining diseases? / D. Caudri // *European Respiratory Journal.* – 2017. – V. 50. – P.1701283. doi: 10.1183/13993003.01283-2017
  96. Chang, T. S. Evaluation of the Modified Asthma Predictive Index in High-Risk Preschool Children / T. S. Chang, R. F. Lemanske, T. W. Guilbert, J. E. Gern, M. H. Coen, M. D. Evans, R. E. Gangnon, C. D. Page, D. J. Jackson // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2013. – V. 1, № 2. – P. 152-156. doi: 10.1016/j.jaip.2012.10.008.
  97. Chen, A. C-H. Cytokine responses to two common respiratory pathogens in children are dependent on interleukin-1 $\beta$  / A. C-H. Chen, Y. Xi, M. Carroll, H. L. Petsky, S. J. Gardiner, S. J. Pizzutto, S. T. Yerkovich, K. J. Baines, P. G. Gibson, S. Hodge, I. B. Masters, H. M. Buntain, A. B. Chang, J. W. Upham // *ERJ Open Res.* – 2017. – V. 3. – P. 00025. doi: 10.1183/23120541.00025-2017.
  98. Chen, A. C-H. Multiple inflammasomes may regulate the interleukin-1-driven inflammation in protracted bacterial bronchitis / A.C-H. Chen, H. B. Tran, Y. Xi, S. T. Yerkovich, K. J. Baines, S. J. Pizzutto, M. Carroll, A. A. B. Robertson, M. A. Cooper, K. Schroder, J. L. Simpson, P. G. Gibson, G. Hodge, I. B. Masters, H. M. Buntain, H. L. Petsky, S. J. Prime, A.B. Chang, S. Hodge, J. W. Upham // *European Respiratory Journal. Open Research.* – 2018. – V. 4. – P. 00130-2017. doi: 10.1183/23120541.00130-2017.
  99. Cho, Y. M. Trends in the Prevalence of Childhood Asthma in Seoul Metropolitan City, Korea: The Seoul Atopy Asthma-friendly School Project / Y. M. Cho, C. B. Kim, K. N. Yeon, E. S. Lee, K. Kim // *Prev. Med. Public Health.* – 2018. –V. 51, № 6. – P. 275-280. doi: 10.3961/jpmph.18.090. Epub 2018 Oct 8.
  100. Chung, K. F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: A target for prevention and treatment? / K. F. Chung // *Allergy and clinical immunology.* - 2017. – V. 139, № 4. – P. 1071-1081. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.004.
  101. Cite this publication as: Forum of International Respiratory Societies. The Global Impact of Respiratory Disease – Second Edition. Sheffi eld, European Respiratory Society, 2017: веб – сайт.  
URL: [https://www.who.int/gard/publications/The\\_Global\\_Impact\\_of\\_Respiratory\\_Disease.pdf](https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf) (дата обращения 23.04.2019).
  102. Collins, S. A. Validation of novel wheeze phenotypes using longitudinal airway function and atopic sensitisation data in the first 6 years of life: Evidence from the Southampton Women’s Survey / S. A. Collins, K. C. Pike, H. M. Inskip, K. M. Godfrey, G. Roberts, J. W. Holloway, J. S. A. Lucas // *Pediatr Pulmonol.* – 2013. – V. 48, № 7. – P.683–692. doi: 10.1002,ppul.22766.
  103. Cury, V. Low level laser therapy reduces acute lung inflammation without impairing lung function / V. Cury, T. M. de Lima, C. M. Prado, N. Pinheiro, S. K. Ariga, D. F. Barbeiro, A. I. Moretti, H. P. Souza // *Biophotonics.* – 2016. - V. 9, № 11-12. P. 1199-1207. doi: 10.1002/jbio.201500113.
  104. Da Ré Guerra, F. Low-level laser therapy modulates pro-inflammatory cytokines after partial tenotomy / F. Da Ré Guerra, C. P. Vieira, L. P. Oliveira, P. P. Marques, M.dos Santos Almeida, E. R. Pimentel // *Lasers Med Sci.* – 2016. – V. 31, № 4. – P. 759-66. doi: 10.1007/s10103-016-1918-7.
  105. Deiliis, J. A. Pulmonary T cell activation in response to chronic particulate air pollution / J. A. Deiliis, T. Kampfrath, J. Zhong, S. Oghumu, A. Maiseyeu, L. C. Chen, Q. Sun, A.R. Satoskar, S. Rajagopalan // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2012. – V. 302. № 4. – P. 399–409. doi: 10.1152/ajplung.00261.2011.

106. Del Rosal, T. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis / T. del Rosal, M. L. García-García, C. Calvo, F. Gozalo, I. Casas // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2016. – V.44, № 5. – P.410-414.
107. Deng, Y. High Viral Load of Human Bocavirus Correlates with Duration of Wheezing in Children with Severe Lower Respiratory Tract Infection / Y. Deng, X. Gu, X. Zhao, J. Luo, Z. Luo, L. Wang, Z. Fu, X. Yang, E. Liu // *PLoS One*. – 2012. – V.7, № 3. – P. 34353. doi: 10.1371/journal.pone.0034353.
108. Depner, M. Clinical and Epidemiologic Phenotypes of Childhood Asthma / M. Depner, O. Fuchs, J. Genuneit, A. M. Karvonen, A. Hyvärinen, V. Kaulek, C. Roduit, J. Weber, B. Schaub, R. Lauener, M. Kabesch, P. I. Pfefferle, U. Frey, J. Pekkanen, J-C. Dalphin, J. Riedler, C. Braun-Fahrländer, E. von Mutius, M. J. Ege // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – V. 189, № 2. – P. 129-38. doi: 10.1164 / rccm.201307-1198OC.
109. Devulapalli, C. S. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age / C. S. Devulapalli, K. C. L. Carlsen, G. Haland, et al // *Thorax*. – 2008. – V. 63. – P. 8 - 13.
110. Ducharme, F. M. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze / F. M. Ducharme, S. M. Tse, B. Chauhan // *Lancet*. – 2014. – V.383. – P. 1593-1604.
111. Duijts, L. Childhood wheezing phenotypes influence asthma, lung function and exhaled nitric oxide fraction in adolescence / L. Duijts, R. Granell, J. A. C. Sterne, A. J. Henderson // *European Respiratory Journal*. – 2016. – V. 47. – P. 510- 519. doi: 10.1183/13993003.00718-2015.
112. Edwards, M. O. Early-term birth is a risk factor for wheezing in childhood: a cross-sectional population study / M. O. Edwards, S. J. Kotecha, J. Lowe et al // *Allergy Clin Immunol*. – 2015. - V. 136, № 3. – P. 581–587.
113. Evans, M. D. Sputum cell IL-1 receptor expression level is a marker of airway neutrophilia and airflow obstruction in asthmatic patients / M. D. Evans, S. Esnault, L. C. Denlinger, N. N. Jarjour // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – V. 142, №. 2. – P. 415 - 423.
114. Fahy, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many /J. V. Fahy // *Nat Rev Immunol*. – 2015. – V. 15, № 1. – P. 57–65. doi: 10.1038/nri3786.
115. Fleming, L. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma / L. Fleming, L. Tsartsali, N. Wilson et al // *Thorax*. – 2012. – V.67. – P. 675–681.
116. García-García M. L. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study / M. L. García-García, C. Calvo, C. Rey, B. Díaz, M. Del, M. Molinero, F. Pozo, I. Casas // *PLoS One*. – 2017. – V. 12, № 3. – P. 0173504.
117. Garcia-Garcia, M. L. Role of viral coinfections in asthma development / M. L. Garcia-Garcia, C. Calvo, S. Ruiz, F. Pozo, V. del Pozo, L. Remedios, N. Exposito, A. Tellez, I. Casas // *PLoS One*. – 2017. – V. – 12, № 2. – P. 0189083. doi: 10.1371/journal.pone.0189083
118. García-García, M. L. Thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and periostin in hospitalized infants with viral bronchiolitis / M. L. García-García, C. Calvo, A. Moreira, J. A. Cañas, F. Pozo, B. Sastre, S. Quevedo, I. Casas, V. D. Pozo // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – V. 96, № 18. – P. 6787.
119. Gern, J. E. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and / J. E. Gern, A. Calatroni, K. F. Jaffee, H. Lynn, A. Dresen, W. Cruikshank, H. M. Lederman, H. A. Sampson, W. Shreffler, L. B. Bacharier, P. J. Gergen, D. R. Gold, M. Kattan, G.T. O'Connor, M. T. Sandel, R. A. Wood, G. R. Bloomberg, et al // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – V. 140, № 3. - P. 836-844.
120. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2008: веб – сайт. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/01/2008-GINA.pdf> (дата обращения 03.15.2019).
121. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2018: веб – сайт.

- URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> (дата обращения 23.11.2018).
122. Granell, R. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort / R. Granell, A. J. Henderson, J. A. Sterne // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – V.138, № 4. – P. 1060-1070.
  123. Granell, R. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence: A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts / R. Granell, S. Haider, S. Fontanella, A. Simpson, S. Turner, G. Devereux, S. H. Arshad, C. S. Murray, G. Roberts, J. W. Holloway // *Ann Am Thorac Soc*. – 2019. doi: 10.1513 / *AnnalsATS*.201811-837OC.
  124. Grigg, J. Key paediatric messages from Amsterdam / J. Grigg, J. Barben, K. Bohlin, M. L. Everard, G. Hall, M. Pijnenburg, K. N. Priftis, F. Rusconi, F. Midulla // *European Respiratory Journal. Open Res.* – 2016. – V. 2. – P. 00020. doi: 10.1183/23120541.00020-2016.
  125. Grigg, J. Key paediatric messages from the 2017 European Respiratory Society International Congress / J. Grigg, J. Barben, M. L. Everard, et al // *European Respiratory Journal. Open Res.* – 2018. – V. 4. – P.00165.
  126. Grigg, J. Matched cohort study of therapeutic strategies to prevent preschool wheezing/asthma attacks / J. Grigg, A. Nibber, J. Y. Paton, A. Chisholm, T. W. Guilbert, A. Kaplan, S. Turner, N. Roche, E. V. Hillyer, D. B. Price // *Asthma and Allergy*. – 2018. – V.11. – P. 309–321. doi: 10.2147/JAA.S178531
  127. Guilbert, T. W. Childhood asthma-predictive phenotype / T. W. Guilbert, D. T. Mauger, R. F. Lemanske // *Allergy Clin Immunol Pract*. – 2014. – V. 2, № 6. – P. 664 - 670. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.010.
  128. Guo, X. Epidemiology of childhood asthma in mainland China (1988–2014): A meta-analysis // X. Guo, Z. Li, W. Ling, J. Long, C. Su, J. Li, S. Liang, Li Suh // *Allergy Asthma Proc.* – 2018. – V. 39, №. 3. – P. 15–29. doi: 10.2500/aap.2018.39.4131
  129. Hallit, S. Wheezing phenotypes and risk factors in early life: The ELFE cohort / S. Hallit, B. Leynaert, M. C. Delmas, S. Rocchi, J. De Blic, C. Marguet, E. Scherer, M. N. Dufourg, C. Bois, G. Reboux, L. Millon, M. A. Charles, C. Raherison // *PLoS One*. – 2018. – V. 13, № 4. – P. 0196711: веб – сайт. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196711> (дата обращения 20.12.2018).
  130. Henderson, A. J. Childhood asthma phenotypes in the twenty-first century / A. J. Henderson // *Breathe*. – 2014. – V. 10. – P. 100-108. doi: 10.1183, 20734735. 014613.
  131. Henderson, J. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood / J Henderson, R. Granell, J. Heron, A Sherriff, A Simpson, A. Woodcock, D. P. Strachan, S. O. Shaheen, J. A. C. Sterne // *Thorax*. – 2008. – V. 63, № 11. – P. 974-80.
  132. Hirani, D. Loss of IL-6 enables lung growth in newborn mice exposed to prolonged hyperoxia / D. Hirani, K. Dinger, J. Mohr, C. Vohlen, B. Darvishan, F. Klein, E. L. Garcia, M. Odenthal, J. Dötsch, M. A. Alejandro Alcazar // *European Respiratory Journal*. – 2018. – V.52, Suppl. 62. – P. 1381-1382. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA1381
  133. Hodgekiss, C. Childhood phenotypic origins and characterisation of wheezing at 18-years / C. Hodgekiss, S. H. Arshad, G. Roberts, M. Larsson, R. Kurukulaaratchy // *European Respiratory Journal*. – 2016. – V. 48. – P. 329. doi: 10.1183/13993003.congress-2016.PA329
  134. Holt, P. G. The mechanism or mechanisms driving atopic asthma initiation: The infant respiratory microbiome moves to center stage/ P. G. Holt // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – V. 136, № 1. – P.15-22.
  135. Huang, Y. J. The Microbiome in Asthma / Y. J. Huang, H. A. Boushey // *Allergy Clin Immunol*. – 2015. – V. 135, № 1. – P. 25–30. doi: 10.1016/ j.jaci.2014.11.011.
  136. Ilmarinen, P. Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma / P. Ilmarinen, L. E. Tuomisto, H. Kankaanranta // *Mediators Inflamm.* – 2015. - P.514868. doi: 10.1155/2015/514868

137. Kabesch, M. Early origins of asthma (and allergy) / M. Kabesch // *Mol Cell Pediatr.* – 2016. – V. 3. - P. 31. doi: 10.1186/s40348-016-0056-4
138. Kim C-K. Viral Infections and Associated Factors That Promote Acute Exacerbations of Asthma / C-K. Kim, Z. Callaway, J. E. Gern // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2018. – V. 10, № 1. - P. 12–17.
139. Kim, H. Asthma biomarkers in the age of biologics / H. Kim, A. K. Ellis, D. Fischer, M. Noseworthy, R. Olivenstein, K. R. Chapman, J. Lee // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* – 2017. – V.13. – P. 48–65.
140. Klaassen, E. M. M. Symptoms, but Not a Biomarker Response to Inhaled Corticosteroids, Predict Asthma in Preschool Children with Recurrent Wheeze / E. M. M. Klaassen, K. D. G. van de Kant, Q. Jöbssis, S. T. P. Høvig, C. P. van Schayck, G. T. Rijkers, E. Dompeling // *Mediators of Inflammation.* – 2012. - V. – 2012. – P. 7. doi: 10.1155 / 2012/162571.
141. Kotaniemi-Syrjänen, A. Allergen-Specific Immunoglobulin E Antibodies in Wheezing Infants: The Risk for Asthma in Later Childhood / A. Kotaniemi-Syrjänen, T. M. Reijonen, J. Romppanen, K. Korhonen, K. Savolainen, M. Korppi // *Pediatrics.* – 2003. – V. 111, №3. – P. 255-261.
142. Kotecha, S. J. Comparison of the Associations of Early-Life Factors on Wheezing Phenotypes in Preterm-Born Children and Term-Born Children / S. J. Kotecha, W. J. Watkins, J. Lowe, R. Granell, A. J. Henderson, S. Kotech // *Am J Epidemiol.* – 2019. – V. 188, № 3. - P. 527–536. doi: 10.1093/aje/kwy268.
143. Kumar, S. The therapeutic effect of a pulsed electromagnetic field on the reproductive patterns of male Wistar rats exposed to a 2.45-GHz microwave field / S. Kumar, K. K. Kesari, J. Behari // *Clinics (Sao Paulo).* - 2011. - V. 66, № 7. - P. 1237–1245.
144. Kurukulaaratchy, R. J. Early-life wheeze: “the Child is father of the Man” / R. J. Kurukulaaratchy S. Evans, S. H. Arshad // *European Respiratory Journal.* – 2014. – V. 43. – P. 648-650. doi: 10.1183/09031936.00075313
145. Kurukulaaratchy, R. J. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life / R. J. Kurukulaaratchy, S. Matthews, S. T. Holgate, S. H. Arshad // *Eur Respir J.* – 2003. – V. 22, № 5. - P.767-771.
146. Lacy, P. 28 days later: eosinophils stop viruses / P. Lacy // *Blood.* – 2014. - V. 123, № 5. – P. 609-11. doi: 10.1182/blood-2013-12-543389.
147. Lai, C. K. W. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C. K. W. Lai, R. Beasley, J. Crane, et al // *Thorax.* – 2009. – V.64. – P. 476-483.
148. Landgraf-Rauf, K. The puzzle of immune phenotypes of childhood asthma / K. Landgraf-Rauf, B. Anselm, B. Schaub // *Molecular and Cellular Pediatrics.* – 2016. – V. 3. - P.2. doi: 10.1186/s40348-016-0057-3.
149. Lasso-Pirot, A. Early childhood wheezers: identifying asthma in later life / A. Lasso-Pirot, S. Delgado-Villalta, A. J. Spanier // *Asthma Allergy.* – 2015. - V.8. – P. 63–73. doi: 10.2147/JAA.S70066
150. Lauzon-Joset, J-F. Atopy-Dependent and Independent Immune Responses in the Heightened Severity of Atopics to Respiratory Viral Infections: Rat Model Studies / J-F. Lauzon-Joset, A. C. Jones, K. T. Mincham, et al. // *Front Immunol.* – 2018. – V.9. - P. 1805. doi: 10.3389/fimmu.2018.01805.
151. Le Bourgeois, M. Bronchoalveolar Cells in Children < 3 Years Old With Severe Recurrent Wheezing / M. Le Bourgeois, M. Goncalves, L. Le Clainche, M-R. Benoist, J-C. Fournet, P. Scheinmann, J. de Blic // *Chest.* – 2002. – V. 122, № 3. – P. 791-797.
152. Lehto, M. Bronchoalveolar lavage in infants with recurrent lower respiratory symptoms / M. Lehto, M-L. Majuri, T. Paavonen, S. Sarna, A. S. Pelkonen, L. P. Malmberg, H. Lindahl, M. Kajosaari, S. Saglani, H. Alenius, M. J. Mäkelä // *Title: Clinical and Translational Allergy.* – 2014. – V.4, № 35. - P.1-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/2045-7022-4-35>
153. Luo, G. A systematic review of predictive models for asthma development in children /G. Luo,

- F. L. Nkoy, B. L. Stone, D. Schmick, M. D. Johnson // *BMC Medical Informatics and Decision Making*. – 2015. – V. 15. – P. 99: веб – сайт. URL: <https://doi.org/10.1186/s12911-015-0224-9> (дата обращения 23.11.2018).
154. Makrinioti, H. Around the world: preschool wheeze / H. Makrinioti, R. Klaber, M. Watson // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – V. 5, № 9. – P. 688–689.
  155. Matricardi, P. M. Predicting persistence of wheezing: one algorithm does not fit all / P. M. Matricardi, S. Illi, T. Keil, P. Wagner, U. Wahn, S. Lau // *European Respiratory Journal*. – 2010. – V. 35. – P.701 – 703. doi: 10.1183/09031936.00163709
  156. Menzel, M. Caspase-1 deficiency reduces eosinophilia and interleukin-33 in an asthma exacerbation model / M. Menzel, H. Akbarshahi, I. Mahmutovic Persson, et al // *European Respiratory Journal. Open Res.* – 2017. – V. 3. P. 00047-2017.
  157. Midulla, F. Paediatrics: messages from Munich / F. Midulla, E. Lombardi, M. Pijnenburg et al // *European Respiratory Journal. Open Research*. – 2015. – V. 1(1). – P. 00016. doi: 10.1183/23120541.00016-2015.
  158. Mika, M. Dynamics of the nasal microbiota in infancy: A prospective cohort study / M. Mika, I. Mack, I. Korten, W. Q. S. Aebi, U. Frey, P. Latzin, M. Hilty // *Allergy Clinical Immunology*. – 2015. – V.135, № 4. – P. 905–912.
  159. Miller, E. K. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma / E. K. Miller, P. C. Avila, Y. W. Khan, C.R. Word, B. J. Pelz, N. G. Papadopoulos, R. S. Peebles, P. W. Heymann // *Allergy Clin Immunol Pract*. – 2014. –V. 2, № 5. P. 537–543. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.024.
  160. Mitselou, N. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children / N. Mitselou, J. Hallberg, O. Stephansson // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – V. 142, № 5. – P.1510–1514.
  161. Morgan, W. J. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 years of life / W. J. Morgan, D. A. Stern, D. L. Sherrill, S. Guerra, C. J. Holberg, T. W. Guilbert, L. M. Taussig, A. L. Wright, F. D. Martinez, et al // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2005. – V. 172, № 10. – P 1253-1258. doi: 10.1164/rccm.200504-525OC.
  162. Moskvin, S. V. Effective Techniques of Low Level Laser Therapy / S. V. Moskvin, A. V. Kochetkov // М.– Тver: Triada, 2017. – 88 p. ISBN 978-5-94789-771-5.
  163. Neaville, W. A. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life / W. A. Neaville, C. Tisler, A. Bhattacharya, K. Anklam, S. Gilbertson-White, R. Hamilton, K. Adler, D. F. Dasilva, K. A. Roberg, K. T. Carlson-Dakes, E. Anderson, D. Yoshihara, R. Gangnon, L. D. Mikus, L. A. Rosenthal, J. E. Gern, R. F. Lemanske // *Allergy Clin Immunol*. – 2003. – V. 112, № 4. – P. 740-746.
  164. Negherbon, J. P. Whole Blood Cytokine Response to Local Traffic-Related Particulate Matter in Peruvian Children With and Without Asthma / J. P. Negherbon, K. Romero, D’A. L. Williams, R. E. Guerrero-Preston, T. Hartung, A. L. Scott, P. N. Breyse, W. Checkley, N. N. Hansel // *Frontiers in Pharmacology Front Pharmacol*. – 2017. – V. 8. – P. 157. doi: 10.3389/fphar.2017.00157 PMID: PMC5371665
  165. Ng Wai, M. C. Recurrent wheeze and cough in young children: is it asthma? / M. C. Wai Ng, C. How How // *Singapore Med J*. – 2014. – V. 55, № 5. – P. 236–241. doi: 10.11622/smedj.2014064.
  166. Nwokoro, C. Preschool wheeze, genes and treatment / C. Nwokoro, J. Grigg // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2018. – V. 28. – P. 47-54.
  167. O'Brien K. L. To wheeze or not to wheeze: the question of RSV prevention / K. L. O'Brien // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2018. – V. 6. №. 4. – P. 232-233.
  168. Oksel, C. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze / C. Oksel, R. Granell, O. Mahmoud, A. Custovic // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – V. 143, № 5. – P. 1783–1790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.059>.
  169. Oksel, C. Classification of Pediatric Asthma: From Phenotype Discovery to Clinical Practice / C. Oksel, S. Haider, S. Fontanella, C. Frainay, A. Custovic // *Front Pediatr*. – 2018. – V. 6. –

- P. 258. doi: 10.3389/fped.2018.00258.
170. Oksel, C. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence: A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts // C. Oksel, R. Granell, S. Haider, S. Fontanella, A. Simpson, S. Turner, G. Devereux, S. H. Arshad, C. S. Murray, G. Roberts, J. W. Holloway // *Ann Am Thorac Soc.* – 2019. doi: 10.1513 / *AnnalsATS*.201811-837OC.
  171. Pattemore, P. K. Infant wheeze: is asthma a possibility? / P. K. Pattemore // *Paediatr Child Health.* – 2013. – V. 49. – P. 991-994.
  172. Pembrey, L. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration / L. Pembrey, M. L. Barreto, J. Douwes, et al // *European Respiratory Journal. Open Research.* – 2018. – V.4. – P.00013. doi: 10.1183/23120541.00013-2018.
  173. Percopo, C. M. Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection // C. M. Percopo, K. D. Dyer, S. I. Ochkur, J. L. Luo, E. R. Fischer, J. J. Lee, N. A. Lee, J. B. Domachowske, H. F. Rosenberg // *Blood.* – 2014. - V. 123, №5. – P. 743–752. doi: 10.1182/blood-2013-05-502443
  174. Pité, H. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents / H. Pité, A. Gaspar, M. Morais-Almeida // *Allergy Asthma Proc.* – 2016. – V. 37, № 3. – P. 231-241. doi: 10.2500/aap.2016.37.3955.
  175. Ponsonby, A. L. A temporal decline in asthma but not eczema prevalence from 2000 to 2005 at school entry in the Australian Capital Territory with further consideration of country of birth / A-L. Ponsonby, N. Glasgow, A. Pezic, T. Dwyer, K. Cizek, M. Kljakovic // *International Journal of Epidemiology.* – 2008. – V. 37, № 3. – P. 559-569.
  176. Raedler, D. Immune mechanisms and development of childhood asthma / D. Raedler, B. Schaub // *Lancet Respir Med.* – 2014. – V. 2, № 8. P. - 647-656. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70129-8.
  177. Robinson, P. F. M. Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze / P. F. M. Robinson, C. Pattaroni, J. Cook, L. Gregory, S. Saglan // *Allergy and Clinical Immunology.* – 2019. – V.143, № 4. – P. 1607–1610.
  178. Robroeks, C. M. Increased cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in exhaled breath condensate of asthmatic children / C. M. Robroeks, G. T. Rijkers, Q. Jöbsis, H. J. Hendriks, J. G. Damoiseaux, L. J. Zimmermann, O. P. van Schayck, E. Dompeling // *Clin Exp Allergy.* – 2010. – V. 40 (1). – P. 77 – 84. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03397.x.
  179. Rodríguez-Martínez, C. E. Factors predicting persistence of early wheezing through childhood and adolescence: a systematic review of the literature / C. E. Rodríguez-Martínez, M. P. Sossa-Briceño, J. A. Castro-Rodríguez // *Asthma Allergy.* – 2017. – V. 10. – P. 83-98. doi: 10.2147/JAA.S128319.
  180. Rönmark, E. The Obstructive Lung Disease in Northern Sweden (OLIN) longitudinal paediatric study I – the first 10 years / E. Rönmark, A. Bjerg, L. Hedman, et al // *The Clinical Respiratory Journal.* – 2008. – V. 2. – P. 26–33. doi: 10.1111/j.1752-699X.2008.00081.x.
  181. Rothers, J. Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE and asthma through age 5 / J. Rothers, M. Halonen, D. A. Stern, I. C. Lohman, S. Mobley, A. Spangenberg, D. Anderson, A. L. Wright // *Allergy Clin Immunol.* – 2011. – V. 128, № 2. P. 397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.044.
  182. Sarria, E. E. Atopy, Cytokine Production, and Airway Reactivity as Predictors of Pre-School Asthma and Airway Responsiveness / E. E. Sarria, R. Mattiello, W. Yao, V. Chakr, C. J. Tiller, J. Kisling, R. Tabbey, Z. Yu, M. H. Kaplan, R. S. Tepper // *Pediatr Pulmonol.* – 2014. – V. 49, № 2. – P. 132–139. doi: 10.1002/ ppul.22784
  183. Savenije, O. E. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA / O. E. Savenije, R. Granell, D. Caudri // *Allergy and Clinical Immunology.* – 2011. – V. 127, № 6, – P. 1505-1512.
  184. Savenije, O. E. M. Predicting who will have asthma at school age among preschool children. /

- O. E. M. Savenije, M. Kerkhof, G. H. Koppelman et al // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – V.130, № 2. – P. 325-331.
185. Savenije, O. E. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA / O. E. Savenije, R. Granell, D. Caudri, G. H. Koppelman, H. A. Smit, A. Wijga, J. C. de Jongste, B. Brunekreef et al // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – V. 127, № 6. – P. 1505–1512.
186. Scheltema, N. M. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomised controlled trial / N. M. Scheltema, E. E. Nibbelke, J. Pouw, M. O. Blanken, M. M. Rovers, C. A. Naaktgeboren, N. I. Mazur, J. G. Wildenbeest, C. K. van der Ent, L. J. Bont // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2018. – V. 6, № 4. – P. 231-314.
187. Simon, M. R. Risk factors associated with transient wheezing in young children / M. R. Simon, S. L. Havstad, G. R. Wegienka, D. R. Ownby, C. C. Johnson // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2008. – V. 29, № 2. – P. 161-165. doi: 10.2500/aap.2008.29.3089.
188. Singer, F. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschool age predicts later asthma / F. Singer, I. Luchsinger, D. Inci, N. Knauer, P. Latzin, J. H. Wildhaber et al // *Allergy*. – 2013. – V. 68, № 4. – P. 531–538.
189. Sly, P. D. Early identification of children likely to develop persistent asthma: atopy is an integral component of the high risk phenotype / P. D. Sly, A. L. Boner, B. Bjorksten, A. Bush, A. Custovic, P. A. Eigenmann, J. E. Gern, J. Gerritsen, E. Hamelmann, P. J. Helms, R. F. Lemanske, F. Martinez, S. Pedersen, H. Renz, H. Sampson, E. von Mutius, U. Wahn, P.G. Holt et al. // *Lancet*. – 2008. – V. 372, № 9643. – P. 1100-1106. doi:10.1016/S0140-6736(08)61451-8.
190. Smits, H. H. Microbes and asthma: Opportunities for intervention / H. H. Smits, P. S. Hiemstra, C. P. da Costa, M. Ege, M. Edwards, H. Garn, P. H. Howarth, T. Jartti, E. C. de Jong, R. M. Maizels, B. J. Marsland, H. J. McSorley, A. Müller, P. I. Pfefferle, H. Savelkoul, J. Schwarze, W. W. J. Unger, E. von Mutius, M. Yazdanbakhsh, C. Taube // *Allergy Clin Immunol*. – 2016. – V. 137, № 3. – P. 690–697. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.004>.
191. Song, J. W. Low-level laser facilitates alternatively activated macrophage/microglia polarization and promotes functional recovery after crush spinal cord injury in rats / J. W. Song, K. Li, Z. W. Liang, C. Dai, X. F. Shen, Y. Z. Gong, S. Wang, X. Y. Hu, Z. Wang // *Sci Rep*. – 2017. – V. 7. – P. 620. doi: 10.1038/s41598-017-00553-6
192. Spycher, B. D. Asthma phenotypes in childhood: conceptual thoughts on stability and transition / B. D. Spycher, C. E. Kuehni // *European Respiratory Journal*. – 2016. – V. 47. – P. 362-365. doi: 10.1183/13993003.02011-2015.
193. Spycher, B. D. Comparison of phenotypes of childhood wheeze and cough in 2 independent cohorts / B. D. Spycher, M. Silverman, A. M. Pescatore, et al // *Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – V. 132, № 5. – P.1058-1067.
194. Spycher, B. D. Phenotypes of childhood asthma: are they real / B. D. Spycher, M. Silverman, C. E. Kuehni // *Clin Exp Allergy*. – 2010. – V. 40, № 8. – P. 1130-1141. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03541.x. Epub 2010 Jun 7.
195. Spycher, B. D. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood / B. D. Spycher, C. Cochrane, R. Granell, J. A. C. Sterne, M. Silverman, E. Pedersen, E. A. Gaillard, J. Henderson, C. E. Kuehni // *European Respiratory Journal*. – 2017. – V. – 50. – P.1700014. doi: 10.1183/13993003.00014-2017
196. Spycher, B. D., A Disease Model for Wheezing Disorders in Preschool Children Based on Clinicians' Perceptions/ B. D. Spycher, M. Silverman, J. Barben, E. Eber, S. Guinand, M. L. Levy, C. Pao, W. M. van Aalderen, O. C. P. van Schayck, C.E. Kuehni // *PLoS One*. – 2009. V. 4, № 12. – P. 8533. doi: 10.1371/journal.pone.0008533.
197. Stern, D. A. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of



- newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study / D. A. Stern, W. J. Morgan, M. Halonen, A. L. Wright, F. D. Martinez // *Lancet*. – 2008. – V. 372, № 964. – P. 1058 - 1064. doi: 10.1016/S0140- 6736(08)61447-6.
198. Stevenson, E. C. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma / E. C. Stevenson, G. Turner, G. Heaney, B. C. Schock, R. Taylor, T. Gallagher, M. Ennis, M. D. Shields // *Clinical and experimental allergy*. – 1997. - V. 27, № 9. P. 1027-1035.
  199. Strina, A. Risk factors for non-atopic asthma wheeze in children and adolescents: a systematic review / A. Strina, M. L. Barreto, P. J. Cooper, et al // *Emerg Themes Epidemiol*. -2014.-V. 11, N. 5. - P. 2 - 11. doi:10.1186/1742-7622-11-5.
  200. Tagiyeva, N. Outcomes of Childhood Asthma and Wheezy Bronchitis: A 50-Year Cohort Study / N. Tagiyeva, G. Devereux, S. Fielding, S. Turner, G. Douglas // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – V. 193, № 1. – P. 23-30.
  201. Tang, H. H. F. Trajectories of childhood immune development and respiratory health relevant to asthma and allergy / H. H. F. Tang, S. M. Teo, D. C. M. Belgrave, M. D. Evans, D. J. Jackson, M. Brozynska, M. M. H. Kusel, S. L. Johnston, J. E. Gern, R. F. Lemanske, A. Simpson, A. Custovic, P. D. Sly, P. G. Holt, K. E. Holt, M. Inouye // *eLife*. – 2018. – V. 7. – P. 35856. doi: 10.7554/eLife.35856.
  202. Tenero, L. Recurrent wheezing in children / L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini // *Transl. Pediatr*. – 2016. – V. 5, № 1. – P. 31–36. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.01.
  203. Teo, S. M. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development / S. M. Teo, D. Mok, K. Pham, M. Kusel, M. Serralha, N. Troy, B. J. Holt, B. J. Hales, M. L Walker, E. Hollams, Y. A. Bochkov, K. Grindle, S. L. Johnston, J. E. Gern, P. D. Sly, P. G. Holt, K. E. Holt, M. Inouye // *Cell Host Microbe*. – 2015. – V. – 17. № 5. – P. 704-715.
  204. Tse, S. M. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze / S. M. Tse, S. L. Rifas-Shiman, B. A. Coull, A. A. Litonjua, E. Oken, D. R. Gold // *Allergy Clin Immunol*. – 2016. – V. – 138, № 6. – P. 1561–1568. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.005
  205. Turner, S. Predicting the future for recurrent respiratory symptoms in young children: Applying a dash of science to the art of medicine/ S. Turner // *Allergy Clin Immunol*. – 2014. – V. 133, №1. – P.119–131.
  206. Uphoff, E. P. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe / E. P. Uphoff, P. K. Bird, J. M. Antó, M. Basterrechea, A. Berg, A. Bergström, J. Bousquet, L. Chatzi, M. P. Fantini, A. Ferrero, U. Gehring, D. Gori, J. Heinrich, T. Keil, I. Kull, S. Lau, D. Maier, I. Momas, S. Narduzzi, D. Porta, F. Ranciere, T. Roumeliotaki, T. Schikowski, H. A. Smit, M. Standl, J. Sunyer, J. Wright et al // *European Respiratory Journal. Open Research*. – 2017. – V. 3, № 3. – P.00150. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.
  207. Usemann J. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age / J. Usemann, B. Xu, E. Delgado-Eckert, I. Korten, P. Anagnostopoulou, O. Gorlanova, C. Kuehni, M. Rössli, P. Latzin, U. Frey, et al. // *ERJ Open Research* 2018. – V. 4. – P. 00037: doi: 10.1183/23120541.00037-2018.
  208. Van de Kant, K. D. G. Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study / K. D. G. van de Kant, E. Klaassen, Q. Jöbsis, A. J. Nijhuis, S. Onno, E. Dompeling // *BMC Public Health*. – 2009. – P. 210. doi: 10.1186/1471-2458-9-210.
  209. Van de Kant, K. D. Wheezing in preschool children is associated with increased levels of cytokines/chemokines in exhaled breath condensate / K. D.G. van de Kant, E. M. M. Klaassen, Q. Jöbsis, K. Koers, G. T. Rijkers, C. P. van der Grinten, O. C. P. van Schayck, V. Lima Passos, E. Dompeling // *Allergy Clin Immunol*. – 2010. – V.126, № 3. – P. 669-671.
  210. Varella, A. M. Low-level laser therapy increases interleukin in gingival crevicular fluid and

- enhances the rate of orthodontic tooth movement / A. M. Varella, A. V. Revankar, A. K. Patil // *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* – 2018. – V. 154, № 4. – P. 535-544.  
doi: 10.1016/j.ajodo.2018.01.012.
211. Wi C.-I. Usefulness of asthma predictive index in ascertaining asthma status of children using medical records: An explorative study / C.-I. Wi, E. A. Krusemark, G. Voge, S. Sohn, H. Liu, E. Ryu, M. A. Park, J. A. Castro-Rodriguez, Y. J. Juhn // *Allergy.* – 2018. – V. 736. – P.54.  
doi: 10.1111/all.13403.
212. Wi, C.-I. Development and Initial Testing of Asthma Predictive Index for a Retrospective Study: An Exploratory Study / C.-I. Wi, M. A. Park, Y. J. Juhn // *Asthma.* – 2015. – V. 52, № 2. – P. 183–190. doi: 10.3109/02770903.2014.952438
213. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects: веб – сайт. URL: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (дата обращения 30.05.2017).
214. World Health Organization. Asthma: fact sheet. 2017. - № 307: веб – сайт. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> (дата обращения 23.11.2018).
215. Wright, A. L. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood / A. L. Wright // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2002. – V. 22, № 1. –P. 33-44.
216. Wu, P. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma / P. Wu, T. V. Hartert // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2011. – V. 9, № 9. – P. 731-745.
217. Wu, P. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma / P. Wu, T. V. Hartert // *Allergy Clin Immunol Pract.* – 2014. – V. 2, № 6. – P. 709–715. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.009.
218. Yanaguizawa, M. S. Effects of Low-Level Laser Therapy in Orthodontic Patients on Immediate Inflammatory Response After Mini-Implants Insertion: A Preliminary Report / M. S. Yanaguizawa, S. S. Suzuki, E. F. Martinez, H. Suzuki, M. C. Pelegrin, A. S. Garcez // *Photomed Laser Surg.* – 2017. - V. – 35, № 1. - P. 57-63. doi: 10.1089/pho.2015.3959.
219. Yangzong, Y. The prevalence of childhood asthma in China: a systematic review / Y. Yangzong, S. Zumin, P. Nafstad, L. Lund, H. Ouzhu, L. E. Bjertness // *BMC Public Health.* – 2012. – V. 12. – P. 860. doi: 10.1186/1471-2458-12-860.
220. Yao, W. Evaluation of Airway Reactivity and Immune Characteristics as Risk Factors for Wheezing Early in Life / W. Yao, F. M. Barbé-Tuana, C. J. Llapur, M. H. Jones, C. Tiller, R. Kimmel, J. Kisling, E. T. Nguyen, J. Nguyen, Z. Yu, M. H. Kaplan, R. S. Tepper // *Allergy Clin Immunol.* – 2010. – V. 126, № 3. – P. 483–488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028.
221. Ziskin, M. C. Millimeter Waves: Acoustic and Electromagnetic / M. C. Ziskin. / *Bioelectromagnetics.* – 2013. – V. 34, № 1. – P. 3 - 14.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А

(справочное)

## Анкета – опросник

1. Аллергические заболевания в семье в прошлом и настоящем.
2. Перенесенные ранее аллергологические заболевания.
3. Реакции на ведение сывороток или вакцин.
4. Реакции на введение медикаментов.
5. Сезонность.
6. Влияние климата.
7. Влияние погоды и физических факторов.
8. Связь с простудными заболеваниями.
9. Где и когда чаще наступает ухудшение состояния.
10. Влияние на течение заболевания пищевых продуктов, напитков, косметических средств, средств бытовой химии, контакта с животными.
11. Жилищная обстановка: постельные принадлежности, домашние животные, ковры и мягкая мебель.
12. Заболевания желудочно-кишечного тракта.
13. Заболевания ЛОР-органов.
14. Грибковые заболевания.

Приложение Б  
(справочное)Интерпретация значений критериев  $\phi$  и  $V$  Крамера согласно рекомендациям Rea & Parker

Значение критериев $\phi$ или $V$ Крамера	Сила взаимосвязи
до 0,1	Несущественная
от 0,1 до <0,2	Слабая
от 0,2 до < 0,4	Средняя
от 0,4 до <0,6	Относительно сильная
от 0,6 до <0,8	Сильная
от 0,8 до 1,0	Очень сильная

Приложение В  
(справочное)  
Экспертная шкала для значений AUC ROC –кривой

Интервал AUC	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

Приложение Г  
(справочное)

Характеристика факторов риска у детей с рецидивирующим  
бронхообструктивным синдромом и низким исходным индексом  
предрасположенности к астме

Фактор	Группа детей с рецидивирующим СБО (n=101)		Контроль (n=32)	
	абс	отн %	абс.	Отн %
<b>Акушерский и гинекологический анамнез</b>				
Количество беременностей $\geq 2$	54***	53,4	14***	43,7
Количество родов $\geq 2$	41	40,6	9	28,1
Самопроизвольный выкидыш	6	5,9	2	6,3
Аntenатальная, интранатальная гибель плода	0	0	1	3,1
Хронические заболевания матери	13	12,9	4	12,5
Прерывание беременности медицинское	20	19,8	7	21,9
Острая респираторная инфекция во время беременности	5	4,9	3	9,4
Анемия беременной	24	23,8	8	25,0
Гестационный пиелонефрит	6	5,9	4	12,5
Угроза прерывания беременности	24	23,7	6	20,0
Токсикоз:	44	43,6	9	28,1
ранний	18	17,8	6	18,8
поздний	26*	25,7	3*	9,4
ОКС	9	8,9	3	9,4
Преждевременные роды (гестационный возраст 36 >38)	4	3,9	1	3,1
Патология новорожденного	4	3,9	2	6,3
Вес при рождении ниже 3000 г	2	1,9	5	15,6
Вес при рождении больше 4000 г	58	57,4	1	3,1
Рос ниже 50 см	10	9,9	3	9,4
<b>Аллергологический анамнез</b>				
Пищевая аллергия	15	14,8	2	6,3
Бытовая аллергия	4	3,9	1	3,1
Лекарственная аллергия	17	16,8	3	9,4
Пыльцевая аллергия	0	0	0	0
Острая крапивница	2	1,9	1	3,1
Всего выявленных аллергических проявлений	38	37,6	6	18,8
<b>Наследственный анамнез</b>				
Атопия у матери	7	6,9	3	9,4
Атопия у отца	5	4,9	1	3,1
атопия у бабушки	3	2,9	1	3,1
атопия у дедушки	2	1,9	1	3,1
частые бронхиты у бабушки	2	1,9	1	3,1
атопия у дяди, тети	6	5,9	1	3,1
Всего	25	24,7	8	2,5
<b>Коморбидные заболевания</b>				
Синусит	17*	16,8	1	3,1
Аденоидит	18*	17,8	2	6,3
Вазомоторный ринит	2	1,9	1	3,1
Хронический тонзиллит	4	3,9	2	6,3

Приложение Д  
(справочное)

Характеристика факторов риска у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами бронхообструкции

Фактор риска	Персистирующий СБО (n=44)	Транзиторный СБО (n=39)	Контроль (n=32)
	Абс/отн%	Абс/отн%	Абс/отн%
<b>Перинатальные факторы</b>			
Количество беременностей $\geq 2$	34/77,2	20/ 51,2	14/43,8
Количество родов $\geq 2$	23/52,2	18/ 46,1	9/28,1
Самопроизвольный выкидыш	6/13,6	-	2/6,3
Аntenатальная, интранатальная гибель плода	-	0	1/3,1
Хрон заболевания матери	6/13,6	7/ 17,9	2/6,3
Прерывание беременности медицинское	14/31,8	6/ 15,3	7/21,9
Острая респираторная инфекция во время беременности	1/ 2,2	4/ 10,2	3/9,4
Анемия беременной	13/ 29,5	11/ 28,2	8/25
Гестационный пиелонефрит	3/6,8	3/ 7,6	2/6,3
Угроза прерывания беременности	6/13,6	4/ 10,2	3/9,6
Токсикоз	23/52,2	7/ 17,9	9/28,1
ОКС	6/ 13,6	3/ 7,7	3/9,4
Преждевременные роды (гестационный возраст $36 \geq 37$ )	3/ 6,8	1/ 2,5	1/3,1
Патология новорожденного	1/ 2,2	1/ 2,5	2/6,3
Масса тела ребенка при рождении ниже 3000 г	12/ 27,2	3/ 7,6	5/15,6
Масса тела ребенка при рождении 3000-4000г	24/ 54,5	34/ 87,1	26/81,3
Масса тела ребенка при рождении больше 4000г	8/ 18,1	2/ 5,1	1/3,1
Рост при рождении ниже 50 см	8/18,1	3/7,6	3/9,4
Рост при рождении 50 см и выше	36/81,8	36/ 92,3	29/90,6
<b>Аллергологический анамнез</b>			
Наличие аллергических проявлений всего	25 / 56,8	14 / 35,9	6/18,8
Пищевая аллергия	11 / 25,0	4 / 10,3	2/6,3
Бытовая аллергия	2 / 4,5	2 / 5,1	1/3,1
Лекарственная аллергия	11 / 25,0	6 / 15,4	3/9,4
Пыльцевая аллергия	0	0	0
Острая крапивница	1 / 2,3	1 / 2,6	1/3,1
<b>Наследственный анамнез</b>			
Наследственность отягощена по атопии всего	16 / 36,4	4 / 10,3	8/2,5
атопия у матери	5 / 11,4	2 / 5,1	3/9,4
атопия у отца	3 / 6,8	2 / 5,1	1/3,1

Продолжение приложения Д			
Фактор риска	Персистирующий СБО (n=44)	Транзиторный СБО (n=39)	Контроль (n=32)
	Абс/отн %	Абс/отн%	Абс/отн%
Гендерные характеристики			
мужской	26/59,0	28/71,7	15/50
женский	18/40,9	11/28,2	15/50
Коморбидные заболевания			
Риносинусит	6/13,6	11/28,2	1/3,1
Аденоидит	7/15,9	11/28,2	1/3,1
Острый ринит	3/6,8	5/12,8	1/3,1
Вазомоторный ринит	1/ 2,2	1/ 2,5	1/3,1
Аллергический ринит	-	-	
Хронический тонзиллит	2/ 4,5	2/ 5,1	1/3,1
Гематологические показатели			
гемоглобин понижен	1 / 2,2	1 / 2,5	1 / 3,1
Лейкоциты повышено	6 / 13,6	2 / 5,1	1 / 3,1
Лейкоциты понижен	37 / 84,0	2 / 5,1	13 / 40,6
Эозинофилы повышен	16 / 36,3	2 / 5,1	2 / 6,3
П\Я	10 / 22,7	3 / 7,6	4 / 12,5
с/я повышен	14 / 31,8	3 / 7,6	1 / 3,1
с/я понижен	6 / 13,6	8 / 20,5	4 / 12,5
лимфоциты повышен	18 / 40,9	2 / 5,1	6 / 18,8
лимфоциты понижен	6 / 13,6	4 / 10,2	1 / 3,1
Моноциты повышен	15/ 34,0	3 / 7,6	2 / 6,3
СОЭ повышен	2 / 4,5	1 / 2,5	4 / 12,5
Иммунологические показатели			
Процент фагоцитоза понижен	24 / 46,2	21 / 42,8	15 / 50,0
Индекс фагоцитоза повышен	32 / 72,7	33 / 84,6	26 / 86,6
Индекс спонтанный НСТ повышен	22 / 50,0	20 / 51,2	14 / 46,6
Индекс спонтанный НСТ понижен	7 / 15,9	2 / 5,1	8 / 26,6
Индекс стимулированный НСТ повышен	12 / 27,2	7 / 17,9	4 / 46,6
Индекс стимулированный НСТ понижен	5 / 11,3	6 / 15,3	8 / 26,6
Т-л отн. Понижен	10 / 25,6	4 / 9,1	5 / 15,6
В-лим абс. Повышен	17 / 32,7	18 / 36,7	3 / 9,4
В-лим абс. Понижен	11 / 21,0	7 / 17,9	6 / 18,7
А повышен	15 / 34,0	10 / 25,6	6 / 18,8
А понижен	2 / 4,5	3 / 7,6	1 / 3,1
Г повышен	31 / 74,0	28 / 71,7	3 / 9,4
Г понижен	6/ 13,6	9 / 23,0	3 / 9,4
М повышен	12 / 27,2	9 / 23,0	10 / 3,1
М понижен	5 / 11,3	2 / 5,1	1 / 3,1
ИЛ1 повышен	32 / 72,7	11 / 28,2	11 / 34,4
ИЛ 4 повышен	16 / 36,3	2 / 5,1	4 / 12,5
ИЛ 6 повышен	30 / 68,1	25 / 64,1	11 / 34,4
ИЛ 8 повышен	19 / 43,1	4 / 10,2	7 / 21,9



