

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

На правах рукописи

АВЕРИНА Ирина Анатольевна

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ВИТАМИН D-СТАТУСА У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Специальность 14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Сергиенко Диана Фикретовна

АСТРАХАНЬ – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Вопросы классификации и эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких у детей	12
1.2. Этиопатогенетические аспекты и клинические характеристики отдельных нозологических форм хронических заболеваний легких у детей	15
1.3. Роль витамина D в развитии хронических заболеваний легких	25
1.4. Роль матричных протеиназ в течении хронических заболеваний легких	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материалы исследования	36
2.2. Методы исследования	38
2.2.1. Иммунологические методы исследования	39
2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования	41
2.2.3. Статистические методы анализа	44
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ	48
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ВИТАМИНА D НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ	69
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА BSM1 (283 G>A) ГЕНА VDR НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ	84
ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА FOK1 ГЕНА VDR НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наиболее сложный раздел детской пульмонологии – хронические заболевания легких (ХЗЛ) – включает в себя гетерогенную группу нозологических форм с различными этиопатогенетическими механизмами развития. Поражение системы дыхания как одной из важных систем жизнеобеспечения организма связано с устойчивым интоксикационным синдромом, трансформацией иммунологической толерантности, гипоксией. Это обуславливает раннюю инвалидизацию пациентов, потребность в систематическом осуществлении лечебных мероприятий, снижение продолжительности жизни, что обеспечивает высокую медико-социальную значимость хронической бронхолегочной патологии у детей [20; 54; 70].

В настоящее время ведется активный поиск новых предикторов тяжести течения указанных заболеваний для понимания патогенетических основ и формирования персонифицированного подхода к терапии. Особое внимание исследователей привлекают плеiotропные эффекты витамина D на систему воспаления. Известно, что 1,25-дигидроксикальциферол D₃ участвует в активации моноцитов, стимуляции клеточного звена иммунитета, супрессии и пролиферации лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов и синтезе цитокинов, в то же время он обладает опосредованной способностью связывать внеклеточный актин и эндотоксин. Многообразие иммунологической интерференции позволяет рассматривать статус витамина D в качестве фактора, влияющего на трансформацию клинической картины хронических воспалительных заболеваний, среди которых можно назвать бронхиальную астму (БА), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), саркоидоз и др. [15; 110; 136].

Согласно современным представлениям, изучение оси «витамин D и его рецептор (рецептор витамина D (VDR))» является основополагающим для понимания принципов реализации геномных и негеномных влияний кальцитриола на клетки. Одной из причин дейктического влияния витамина D (VD) в реализации воспалительного процесса могут быть генетические механизмы, которые в значительной

степени способны определять его роль как в развитии заболевания, так и в ответе организма на фармакологическую коррекцию витамином D. В связи этим происходит перенос внимания на генетические основы регуляции VDR. При этом в оценке вариабельности патологии и реакции на фармакотерапию витамином D особое внимание уделено BSMI и FOKI – полиморфизмам гена VDR [164].

На сегодняшний день отсутствуют работы, уточняющие влияние полиморфизмов гена VDR и уровня сывороточного кальцидиола на течение воспалительного процесса с возможностью модификации клинической картины, а также подтверждающие вероятность реализации хронических заболеваний легких различной этиологии в детской когорте больных. Полученные знания представляются важными и перспективными для понимания интимных патогенетических аспектов хронической бронхолегочной патологии у детей с возможностью формирования индивидуализированного подхода к витамин D-терапии.

Степень разработанности темы исследования

Медицинская литература содержит работы, посвященные изучению влияния активных метаболитов VD на течение и прогноз ХЗЛ. Ранее российскими и зарубежными учеными были описаны закономерности влияния сывороточного VD на клинические особенности течения муковисцидоза (МВ) [44; 46; 60; 61; 127]. В ряде исследований подчеркнуто непосредственное участие сывороточного кальцитриола в регулировании процессов легочного воспаления при ХОБЛ [24; 108] и БА [47; 107] у пациентов старше 18 лет. Однако сегодня не существует работ, отражающих изменение VD-статуса в контексте диверсификации клинической картины в детской когорте больных ХЗЛ с учетом гетерогенности этиопатогенетических механизмов.

В настоящее время внимание исследователей сосредоточено на иммуногенетических механизмах формирования заболеваний. С учетом геномного и негеномного иммуномодулирующего воздействия VD, реализуемого посредством рецептора витамина D, не исключается влияние полиморфизмов BSMI (283 G > A) и FOK1 гена VDR на фенотипические особенности хронических бронхолегочных заболеваний. В

медицинской литературе имеются единичные работы по изучению фенотип-ассоциированных влияний полиморфизмов гена VDR на риск развития ХЗЛ. Однако эти исследования носят весьма противоречивый и фрагментарный характер, они проводились в основном во взрослой когорте больных [42; 137].

В литературе имеются отдельные работы, раскрывающие как моделирующее влияние VD-статуса на клиническую картину, так и воздействие генетических полиморфизмов рецептора VD на течение отдельных нозологических форм хронических заболеваний у детей. В то же время полученные знания позволят уточнить эпигенетические основы ХЗЛ и создать базу для формирования персонифицированного подхода в лечении VD у данной категории больных.

Цель исследования

Установить влияние сывороточного кальцидиола и молекулярно-генетических детерминант обмена витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную характеристику и выявить особенности течения на современном этапе у больных с первичными и вторичными ХЗЛ согласно клинико-анамнестическим данным и инструментальным методам обследования.
2. Определить клиническую значимость изменения уровня сывороточного кальцидиола у детей с гетерогенными механизмами развития хронической бронхолегочной патологии.
3. Провести сравнительную характеристику клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с различными этиопатогенетическими механизмами развития ХЗЛ в фокусе полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR.
4. Установить особенности клинического течения и показатели сывороточного кальцидиола в зависимости от полиморфных вариантов FOKI гена VDR у детей с ХЗЛ.

Научная новизна

Определены особенности течения ХЗЛ у детей на современном этапе.

Получены новые данные о состоянии витамин-D-статуса у условно здоровых детей Астраханской области и у детей, имеющих ХЗЛ, с учетом этиопатогенетических механизмов развития заболевания. Оценены изменения уровня кальцидиола в контексте клинической картины заболевания. Выявлена взаимосвязь сывороточного уровня VD с кратностью и тяжестью обострений, характером микробиоты дыхательных путей, функциональными показателями легких. При этом доказано, что степень и выраженность изменений ассоциирована с этиологией недуга.

Оценены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов генов VDR – FOKI и BSMI, как у больных с разными формами ХЗЛ, так и у здоровых детей, живущих в Астраханской области. Проведен поиск фенотип-ассоциированных связей полиморфизмов BSMI (283 G > A) и FokI гена VDR у детей с хронической бронхолегочной патологией.

Установлено, что однонуклеотидный полиморфизм BSMI (283 G > A) гена VDR оказывает выраженное фенотипическое влияние на развитие ХЗЛ. Определена ассоциация генотипа A/A с развитием первичных и вторичных ХЗЛ у детей, выявлено предрасполагающее влияние на развитие вторичной хронической бронхолегочной патологии у лиц мужского пола, а также упреждающее действие данного генотипа в развитии тяжелого обострения у детей с ХЗЛ и хронического характера высева патогенной микробиоты. Выявлено предрасполагающее действие генотипа G/G к развитию среднетяжелых обострений, определена ассоциация с контаминацией благоприятной грамположительной флорой дыхательных путей у пациентов с ХЗЛ, а также с низкой частотой развития бронхоэктазов у детей с вторичными ХЗЛ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определено влияние снижения показателей сывороточного VD на клиническое течение и характер функциональных изменений легких у детей с ХЗЛ.

Выявлены ассоциации полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR с основными фенотипическими проявлениями хронических бронхолегочных заболеваний у детей. Установлены главные генотипы, которые обнаруживают как протективное, так и предрасполагающее воздействие на тяжелое течение заболевания и развитие осложнений у детей с хронической бронхолегочной патологией. Это позволяет рекомендовать исследование полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в качестве уточнения прогноза заболеваний и объективизации дальнейшего VD-статуса. Исследование представленных полиморфизмов вносит свою значимую лепту в осмысление процесса патогенеза ХЗЛ при различных нозологических формах.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости назначения и мониторингирования сывороточного уровня VD у пациентов с ХЗЛ, а также динамической коррекции дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

Методология и методы исследования

В проведенном исследовании была применена базирующаяся на системном подходе научная методология с использованием общенаучных, формально-логических и специальных методов. В соответствии с дизайном исследования определена репрезентативная группа пациентов, которые были обследованы как стандартизированными методами с учетом соответствующей нозологии, так и дополнительными клинико-биохимическими (определение уровня сывороточного кальцидиола) и молекулярно-генетическими методами (исследование BSMI и FOKI полиморфизмов гена VDR). Результаты исследования обработаны и проанализированы с применением современных статистических методов, обусловленных целью и задачами данной работы, а также спецификой исходных данных. Ход работы произведен в соответствии с российскими и международными законодательными нормами, содержащими этические и юридические аспекты медицинских исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с хроническим бронхолегочным процессом, обусловленным генетическими мутациями или пороками развития, наблюдается более агрессивный характер микрофлоры дыхательных путей и снижение функциональных показателей. Однако, кратность и тяжесть обострений в группе вторичных ХЗЛ менее выраженная, чем у пациентов с первичными поражениями бронхолегочной системы. Это связано с постоянной противовоспалительной антибактериальной терапией, которая является основой базисного лечения у данных больных, а также с низкой социализацией и высокой настороженностью родителей по отношению к первым симптомам обострения и своевременное обращение за медицинской помощью.

2. Уровень сывороточного кальцидиола ассоциирован с кратностью и тяжестью обострений, характером микробиоты дыхательных путей, а также функциональными показателями легких. Согласно результатам клинико-инструментальных методов исследования, дефицитное состояние VD в сыворотке крови приводит к нарастанию клинических проявлений и снижению скоростных легочных показателей.

3. Однонуклеотидный полиморфизм BSM1 (283 G > A) гена VDR оказывает выраженное фенотипическое влияние на развитие и течение хронических неспецифических заболеваний легких у детей. Генотип A/A ассоциирован с развитием первичных и вторичных хронических заболеваний легких у пациентов, оказывает предрасполагающее действие на развитие вторичной хронической бронхолегочной патологии у лиц мужского пола, является упреждающим генотипом для развития тяжелого обострения у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и коррелирует с наличием хронической грамотрицательной инфекции у больных. Генотип G/G ассоциирован со среднетяжелыми обострениями, низкой частотой развития бронхоэктазов, высоким уровнем контаминации грамположительной флорой дыхательных путей у пациентов с хроническими заболеваниями легких.

4. Генотипы полиморфизма FOKI гена VDR, содержащих мутантный аллель f, влияют на снижение функциональных показателей у детей с менделирующими

заболеваниями легких. Учитывая отсутствие иных фенотип-ассоциированных связей, полиморфизм FOKI гена VDR не может быть рекомендован для прогнозирования течения хронических бронхолегочных заболеваний и персонифицированного подбора витамина D у детей.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверность итогов проделанной работы обусловлена достаточным объемом выборки (98 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней с различными нозологическими формами, относящимися к ХЗЛ, и 93 ребенка из группы контроля, соответствующих по полу и возрасту основной когорте), корректным подбором современных методов исследования. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов реализованы с использованием современных методов обработки информации. Основные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в работе, подтверждены доказательным фактическим материалом, отраженным в многочисленных иллюстрациях к тексту диссертационного исследования (рисунки, таблицы). Представленные положения, рекомендации и выводы сформулированы в соответствии с логикой исследования, являются закономерным результатом анализа полученных данных.

Основные положения диссертации опубликованы в материалах Международной конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины» (2016, 2018), в сборнике VIII научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века» (2016), в журнале «Успехи современной науки» (2017), в международном медицинском журнале «Archiv Euromedica» (2020), в журнале «Фарматека» (2020).

Публикации

Основные положения и выводы диссертационного исследования отражены в 10 печатных работах, из них 5 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 работа – Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование, изложенное на 175 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, 4 главы авторских наблюдений, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и литературы. В последний включены 187 трудов (87 иностранных и 100 отечественных). Иллюстративный материал включает в себя 77 таблиц и 10 рисунков.

Внедрение результатов работы

Результаты представленного исследования были освоены и включены в практику пульмонологическим отделением ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани. Теоретический материал интегрирован в учебный процесс, его постулаты нашли применение в ходе практических и семинарских занятий студентов V курса, интернов, клинических ординаторов на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Авторский вклад состоит в личном участии диссертанта в работе над всеми этапами представленного исследования. Совместно с научным руководителем был спланирован ход работы, сформулированы цель и задачи, разработан дизайн. Лично автором организовано и осуществлено исследование по разделам диссертации, утвержден объем и определены методы работы, проанализирована научная литература по соответствующей тематике, накоплен и систематизирован клинический материал, реализована статистическая обработка, интерпретация и анализ полученных данных. Кроме того, непосредственно диссертантом написана рукопись и подготовлены публикации по итогам работы.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование осуществлено в соответствии с планом НИ-ОКТР ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России на тему «Клинико-лабораторные и иммунологические предикторы развития atopических заболеваний кожи и дыхательных путей у детей». Номер государственной регистрации 114070770018.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Вопросы классификации и эпидемиологии хронических неспецифических заболеваний легких у детей

В настоящее время заболевания органов дыхания занимают ведущую позицию среди недугов детского возраста [66; 67]. Известно, что патология респираторного тракта лидирует по частоте обращений, несмотря на то, что по уровню заболеваемости находится на втором месте после гастроинтестинальных нозологий. Эта особенность связана с яркими клиническими проявлениями, а именно – симптомами кашля, появлением тахипноэ, развитием интоксикационного синдрома, что побуждает пациентов и их законных представителей обратиться за медицинской помощью [6; 14; 71; 97]. Поражения респираторного тракта, ассоциированные с постоянным воспалением и необратимыми изменениями бронхолегочной системы, формируют большую нозологическую группу ХЗЛ. Несмотря на полиморфизм клинических проявлений и этиопатогенетических механизмов, их объединяет сходный симптомокомплекс и морфофункциональные дисфункции [70; 82]. Актуальность проблемы ХЗЛ у детей неуклонно растет, что связано с высокой медико-социальной значимостью, обусловленной ранней инвалидизацией, повышением риска фатального исхода, а также с большой степенью развития осложнений и ростом экономических затрат на ведение подобных пациентов.

Согласно данным литературы, в педиатрической практике большой интерес исследователей к ХЗЛ возник в конце XIX – начале XX в. Так, в 1861 г. французский врач-педиатр А. Труссо одним из первых описал симптомокомплекс и варианты терапевтических подходов к БА. В дальнейшем появляются революционные работы по изучению клинико-диагностических аспектов хронических форм пневмоний и бронхитов, пороков развития легких и бронхоэктатической болезни у детей [32; 97; 187].

Анализ медицинской литературы свидетельствует о том, что впервые понятие «хронические неспецифические заболевания легких» было введено в медицинскую медицинский научный оборот в 1962 г. [32; 82]. При этом большой вклад в изучение данной проблемы внес заслуженный деятель науки Российской Федерации (РФ), основоположник детской пульмонологии, профессор С.Ю. Каганов, в фокусе изучения которого находились аллергические, интерстициальные и наследственные заболевания [82; 94; 95].

С накоплением отечественными и зарубежными специалистами полученных знаний появляется необходимость упорядочить множество нозологических форм и объединить их в группы согласно схожим морфологическим изменениям, в легочной ткани [19; 20; 32]. В 1981 г. в России группой ведущих педиатров-пульмонологов была разработана классификация клинических форм ХЗЛ у детей, претерпевшая изменения и обновленная в 1995 г. В то же время в связи с появлением новых клинических вариантов (бронхолегочная дисплазия (БЛД)) и упразднением некоторых форм (хроническая пневмония) возникла потребность в дальнейшем пересмотре существующей ранее систематизации хронической бронхолегочной патологии у детей. Современная классификация была принята и одобрена на специальном заседании XVIII Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 12 декабря 2008 г.) [19; 20; 96].

Сегодня нозологический диагноз формулируется согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). В соответствии с принятой МКБ-10, выделяют следующие формы хронических поражений бронхолегочной системы: хронический бронхит (ХБ), бронхоэктатическая болезнь, облитерирующий бронхиолит (ОБ) [18; 20]. Отдельно стоит группа менделирующих наследственных заболеваний: первичная цилиарная недостаточность, в том числе синдром Картагенера, МВ, а также дефицит α -1 антитрипсина. Изолированную группу представляют собой первичные иммунодефициты, обусловленные снижением показателей гуморального и клеточного иммунитета, такие как синдром Луи–Бар, болезнь Брутона, гипериммуноглобулин Е и др. [18; 20; 82; 94].

Анализ медицинской литературы говорит о том, что, наряду с нозологическим классификационным подходом, существует объединение заболеваний в зависимости от первоначальных состояний бронхолегочной системы. Сформирована группа первичных ХЗЛ (ХБ, ОБ), при которой морфофункциональные изменения происходят под действием этиопатогенетических факторов на первоначально здоровом органе. Нозологические формы, обусловленные генетическими мутациями и/или пороками развития легких, формируют группу вторичных хронических бронхолегочных заболеваний [6, 13; 20; 36; 70; 160].

Согласно данным современных статистических исследований, число больных ХЗЛ во взрослой когорте каждые 10–12 лет удваивается, что связано с усилением воздействия социальных и средовых факторов [94]. В работах последних лет доказано, что доля ХБ у взрослых больных составляет 90 % [94]. В то же время сведения о распространенности ХЗЛ у детей в настоящее время немногочисленны и противоречивы, что обусловлено изменением классификационных подходов и особенностью кодирования данных заболеваний [65; 66]. В работе Н.В. Петровой проанализирована динамическая заболеваемость хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) у детей Астраханской области за 10 лет. Обнаружено, что максимальные значения в ХЗЛ у детей (7,2 %) были зафиксированы в 1997 г. Затем наблюдалось значительное понижение численности пациентов с этим заболеванием до 2 % детского населения, а в последующем – увеличение показателей к 2015 г. (до 4,2 %) [65].

На основании проведенных группой авторов под руководством профессора О.А. Башкиной (2018) исследований была выявлена направленность к снижению числа больных с ХЗЛ за счет уменьшения количества пациентов с ХБ. Наряду с этим наблюдался рост количества детей с наследственными заболеваниями, что связано с улучшением диагностики, в том числе с введением неонатального скрининга, и повышением квалификации медицинского персонала [65; 66; 67].

Эпидемиологические исследования показывают, что одним из самых распространенных генетических заболеваний является МВ, доля которого составляет от 70–80 % в группе вторичных ХЗЛ [34; 57; 122; 154]. Специалисты ВОЗ утверждают,

что ежегодно в мире рождаются 45–50 тыс. детей с МВ, в то время как количество гетерозиготных носителей составляет десятки миллионов [41; 87].

В России частота встречаемости заболевания, согласно данным ежегодного регистра по МВ (2019), составляет 1 : 10 000 новорожденных. Столь низкие показатели по отношению к европейским странам связаны с многонациональным составом РФ и высоким уровнем миграции населения [41].

В то же время, согласно данным медицинских исследований, другие формы наследственных заболеваний, таких как первичная цилиарная дискинезия (ПЦД), дефицит α -1 антитрипсина, встречается достоверно реже, а именно: 1 : 30 000 – 50 000 новорожденных [87].

Распространенность первичных иммунодефицитов (ПИД) в России, по данным эпидемиологического исследования 2018 г., зависит от формы заболевания и в среднем составляет от 1 : 10 000 до 1 : 100 000 новорожденных. Согласно статистике, селективный дефицит IgA представлен от 1 : 500 до 1 : 1 500 человек общей популяции. Наиболее часто встречаются дефекты антителообразования (50–60 %), комбинированные ПИД (10–30 %), дефекты фагоцитоза (10–20 %), дефекты комплемента (1–6 %) [88; 100].

Литературные изыскания показали, что происходит трансформация классификации ХЗЛ, связанная с выявлением новых патогенетических механизмов и форм заболеваний. С учетом изменений в систематизации нозологических форм респираторной патологии возникает затруднение в эпидемиологической оценке данных, что требует дальнейшего изучения.

1.2. Этиопатогенетические аспекты и клинические характеристики отдельных нозологических форм хронических заболеваний легких у детей

В настоящее время ХЗЛ включают в себя группу нозологий, объединенных необратимыми изменениями бронхопульмонального отдела, реализующиеся в форме пневмосклероза и деформации бронхов в одном или нескольких сегментах,

развитием бронхоэктазов, и сопровождающихся периодическими рецидивами воспалительного процесса [55; 97]. Несмотря на разнообразие заболеваний, их объединяет схожий симптомокомплекс. Резюмируя данные медицинской литературы, можно утверждать, что на первый план выходит упорный кашель с отделением мокроты различного характера. Появляются признаки хронической гипоксии, реализованные в общей астенизации, деформации концевых фаланг верхних и нижних конечностей в виде «часовых стекол» и «барабанных палочек», а также в появлении тахипноэ как компенсаторного механизма дыхательной недостаточности (ДН) [14; 55; 70]. Аускультативная картина характеризуется стойкими локальными изменениями в виде хрипов различного характера. Варианты «wheezeng» зависят от уровня обструкции дыхательных путей и могут проявляться в виде как сухих (при сужении просвета), так и влажных – при гиперпродукции секрета и/или появлении альвеолярного выпота [123; 168].

Несмотря на хорошо изученные клинические проявления заболеваний, относящихся к группе хронической неаллергической патологии бронхолегочной системы, продолжается поиск патогенетических факторов, определяющих течение и прогноз нозологий с возможностью персонифицированного подхода в терапии [6; 13; 20; 70; 71; 92; 97; 160; 161; 168; 182].

Согласно многочисленным исследованиям, уточняющим патогенетические механизмы развития хронического обструктивного бронхита во взрослой когорте, выявлено, что основой является трансформация мерцательного эпителия респираторного тракта в цилиндрический с увеличением количества бокаловидных клеток, а также повышением количества секрета вследствие длительного воздействия аэрозольного фактора [13; 39; 70]. В то же время причин для развития ХБ в детском возрасте значительно меньше. Проанализировав результаты исследований отечественных ученых, можно утверждать, что у детей раннего возраста первичный ХБ возникает исключительно редко и фиксируется у пациентов старше 7 лет, в то время как его частота у подростков сопоставима со взрослой популяцией больных [65; 66; 67].

Анализ литературы свидетельствует о том, что основными этиологическими факторами развития хронического бронхолегочного процесса у детей являются перенесенные в тяжелой форме вирусно-бактериальные инфекции, реализованные в интерстициальные и деструктивные пневмонии; вовремя не диагностированные инородные тела бронхов; а также хроническая аспирация пищей, чаще всего у детей с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [1; 13; 17; 39; 128]. Все вышеуказанные состояния могут иметь прогрессирующее течение и, как следствие, развитие склеротических изменений в бронхиальной стенке и интерстициальной ткани [13; 17; 39].

По мнению исследователей, в результате воспаления происходит нарушение архитектоники воздухоносных путей, его клиническим проявлением является хронический кашель, диагностируемый не менее трех месяцев в течение года с продукцией слизисто-гнойной мокроты [13; 17; 39; 67; 70]. В многочисленных работах выявлено, что морфологические изменения слизистой характеризуются утолщением базальной мембраны, гиперплазией подслизистых желез с изменением реологических свойств бронхиального секрета и утратой его бактерицидности [65; 66; 67]. При этом факторы вирулентности микроорганизмов усиливают нарушение координации движения ресничек мерцательного эпителия и обладают хемоаттрактантной активностью по отношению к нейтрофилам. Микрофаги высвобождают в просвет бронхов эластазу-1, а также ряд других соединений, таких как коллагеназа, катепсины, дефенсины. В свою очередь, ферменты способствуют модификации бокаловидных клеток с изменением их секреторной активности. Последующее воздействие нейтрофильной эластазы приводит к формированию гиперплазии и метаплазии эпителия, вследствие чего нарушается дренажная функция легких, что способствует дальнейшему развитию инфекции и ремоделированию бронхиального дерева [31; 76; 157; 166]. Данный механизм обеспечивает реинфицирование, замыкая порочный круг воспаления [157; 166]. Хронизация острого заболевания бронхолегочной системы с формированием необратимого процесса на первоначально здоровом органе связана с индивидуальной иммунологической несостоятельно-

стью [88; 89]. Согласно данным Р.М. Хаитова, иммунологические изменения связаны с нарушениями местной защиты бронхов, дифференцировки и реагирования макрофагов – натуральных киллеров, а также с функциональной активностью Т- и В-лимфоцитов [88; 89].

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что взаимодействие микробного фактора при индивидуальной иммунологической скомпрометированности запускает целый ряд механизмов, ассоциированных с нейтрофильной инфильтрацией, цитокиновым и оксидантным взрывом, что приводит к выраженным морфологическим изменениям на уровне микро- и макроструктур бронхов с формированием хронического эндобронхита.

Последние два десятилетия характеризуются появлением относительно новой и актуальной нозологической формы ХЗЛ – бронхолегочной дисплазии. Появление данного заболевания связано с реализацией международной программы по выхаживанию детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела [8; 48; 54; 55; 59; 70; 140]. Согласно исследованию Н.Н. Розиновой, воздействие повреждающих факторов на периальвеолярные структуры, интерстиции и альвеолы приводит к утолщению альвеолярно-капиллярной мембраны, затруднению диффузии кислорода и развитию фиброза [49; 70; 140].

Е. Eber и M.S. Zach конкретизировали основные триггеры, приводящие к развитию хронического бронхолегочного процесса при БЛД, в частности, токсическое воздействие кислорода, незрелость легкого у недоношенного младенца, а также баротравма [121]. Помимо этого, выделяют модифицирующие факторы, влияющие на формирование и течение БЛД, – характер микробиоты, степень легочной гипертензии, наследственную предрасположенность, хронический гастроэзофагальный рефлюкс и др. [8; 48; 58; 59].

Согласно исследованиям ведущих российских неонатологов, педиатров, пульмонологов Д.Ю. Овсянникова, Л.Г. Кузьменко, М.В. Харченко, Т.В. Заболотских, Ю.Л. Мизерницкого, на фоне респираторного дистресс-синдрома, под воздействием повреждающих факторов проходят следующие стадии патологического процесса: отек интерстициального и периваскулярного пространств, переходящий

некроз и воспаление бронхиол и, как следствие, развитие фиброза и компенсаторно-деструктивной эмфиземы. В зависимости от тяжести поражения легочной ткани и наличия осложнений (хроническая дыхательная, сердечно-сосудистая недостаточность, образование ателектазов) возможно возникновение трансформации БЛД в ХБ, ОБ, интерстициальный пневмонит грудного ребенка и формирование бронхоэктазов [8; 54; 59; 76].

Согласно современным представлениям (Н.А. Геппе, Н.Н. Розина и др.), выделяют большую группу хронических заболеваний, детерминированных вторичными процессами, вследствие генетических мутаций и пороков развития бронхолегочной системы [20; 79]. К указанным формам относятся моногеннообусловленные патологические состояния, наследуемые в соответствии с законами Менделя [20; 142].

В зависимости от функциональной значимости первичных продуктов соответствующих генов болезни подразделяют на наследственные нарушения ферментных систем (энзимопатии), дефекты структурных белков (коллагеновые болезни) и заболевания с невыясненным первичным биохимическим дефектом. К первой группе относят МВ, ПИД, ПЦД [6; 71; 97; 142]. Указанные формы ХЗЛ многообразны, что связано с вариантными особенностями этиологически значимых полиморфизмов. Эпидемиологический анализ свидетельствует о том, что на сегодняшний день наиболее часто встречаемой аутосомно-рецессивной формой энзимопатии является МВ, развитие которого обусловлено генетическими вариантами нуклеотидной последовательности гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости), располагающейся на длинном плече 7 хромосомы в области q31 [57; 70].

Несколько факторов обуславливают возникновение клинических проявлений МВ, среди которых можно назвать мутации в гене CFTR, затем модифицирующие факторы в гене CFTR и/или других генах, а также воздействие окружающей среды [57]. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, манифестация которой происходит с периода новорожденности, а также формирование хронической патологии бронхолегочной системы, в которую входит развитие хронических гнойных

бронхитов с поэтапным формированием бронхоэктазов и пневмофиброза, – все это признано классическими клиническими проявлениями МВ. В дальнейшем происходит реализация биллиарного цирроза, частота которого фиксируется около 10–30 %, а также формируется недостаточность поджелудочной железы. Стоит заметить, что в списке причин летальности пациентов цирроз печени занимает второе место, в то время как бронхолегочные осложнения занимают первое [34].

Согласно данным единого генетического реестра CFTR 2, сегодня выделяют более 2 000 фенотип-ассоциированных мутаций в гене МВ [33, 41, 44, 116, 160]. Мутации подразделяют на 6 классов в соответствии с механизмом нарушения функции белка. С классическим течением МВ ассоциированы мутации I–III класса, которые гораздо более значительно нарушают функцию CFTR по сравнению с мутациями IV или V класса [122; 142].

В настоящее время принято разделять мутации на «мягкие» (IV, V классы) и «тяжелые» (I–III классы), такая точка зрения отталкивается от тяжести панкреатического статуса пациентов. Наиболее часто как в мире, так и в РФ встречается мутация F508del в гомо- или гетерозиготном состоянии, относящаяся к тяжелому типу с реализацией в легочно-кишечной форме [44; 57].

Основой патогенеза МВ является нарушение ионного транспорта в эпителиальных клетках экзокринных желез организма. Вследствие порочности гена CFTR происходит внутриклеточное депонирование ионов хлора и натрия с последующей дегидратацией секрета, что приводит к нарушению дренажной способности бронхиального дерева [33; 44; 57; 142; 160].

Согласно современным представлениям, воспалительный процесс при МВ представлен в виде порочного круга: воспаление – инфекция – воспаление [34]. Революционным открытием явились работы ученого С. Verhaeghe, который в 2007 г. впервые описал наличие асептического воспаления у плода с кистофиброзом, опровергнув гипотезу исключительного бактериального воспаления в генезе заболевания [116].

Установлено, что воспаление при МВ характеризуется стойкой инфильтрацией и массивной нейтрофилией воздухоносных путей, гибелью макрофагов с высвобождением нейтрофильной эластазы [74; 158]. Данные литературы свидетельствуют о том, что нейтрофильная эластаза увеличивает секрецию, усугубляет выделение слизи, что приводит к усилению бронхообструкции. От разрушительного воздействия протеаз эпителиальная поверхность защищена антипротеазами (АП), лидирующая роль среди них отведена $\alpha 1$ -антипротеазному ингибитору и секреторному лейкопротеиназному ингибитору (SLPI) [154; 159; 160]. Тем не менее, несмотря на сохранность продукции $\alpha 1$ -АП у пациентов с МВ, его активность пресингуется чрезмерным содержанием нейтрофильной эластазы в мокроте, что приводит к дисбалансу в системе протеазы-антипротеазы. Девиация равновесия побуждает к продукции хемоаттрактантов, в частности интерлейкин-8 (IL-8), которому отведена основная роль в рекрутировании нейтрофилов в очаг поражения. С усугублением тяжести воспаления наблюдается повышение уровней и других провоспалительных цитокинов на фоне уменьшения экспрессии противовоспалительного IL-10 [116; 154].

Н.И. Капрановым в 2016 г. и др. установлено, что вследствие развития воспалительного процесса у больных МВ наблюдаются необратимые изменения в легочной паренхиме в виде диффузного пневмофиброза, бронхоэктазов, ателектазов, крупных легочных абсцессов. Причиной подобных изменений могут стать и неразрешившиеся пневмонии, и прогрессирование ХБ. По мере трансформации бронхиального дерева происходит развитие легочной гипертензии и формирование легочного сердца, что приводит к дальнейшему снижению функции легких [57; 142; 160].

Отечественные авторы Е.А. Вишнева, Л.Р. Селимзянова, М.Д. Бакрадзе, Е.Н. Цыгина, А.В. Лазарева отмечали, что ПЦД – вторая патология по частоте встречаемости среди менделирующих заболеваний после МВ. В основе заболевания лежит генетическая гетерогенность, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, однако описаны и случаи Х-сцепленных заболеваний [4; 7; 168]. При углубленном изучении ПЦД было доказано, что генетические дефекты приводят к поражению

подвижных структур клеток (ресничек и жгутиков) в организме человека, в частности в респираторном тракте, ЦНС, зрительных и слуховых анализаторах, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), мочевыделительной и половой системах [4; 135; 168; 169; 182].

В основе патогенеза ПЦД лежит нарушение дренажной функции бронхов вследствие неадекватной подвижности ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта, приводящей к нарушению эвакуации секрета и присоединению вторичной бактериальной инфекции [7; 102; 145]. Несмотря на единый механизм патогенетического процесса, отмечается полиморфизм клинической картины. Согласно данным литературы, у части пациентов отмечаются тяжелые поражения респираторного тракта в виде рецидивирующих пневмоний с формированием бронхоэктазов, у других – доминирует воспалительный процесс назофарингеальной зоны при умеренных изменениях со стороны легких. С учетом гетерогенности клинической картины менделирующих нозологий представляется актуальным поиск новых патогенетических механизмов, приводящих к модификации течения заболеваний [110; 149; 166].

Особую практическую и научную значимость в развитии хронических бронхолегочных заболеваний представляет полимофная группа «первичное иммунодефицитное состояние» (ПИДС), в состав которой входят тяжелые детерминированные заболевания, ассоциированные с нарушением одного или нескольких звеньев иммунитета [88; 100]. Основная проблема данных нозологий связана с идентификацией и выявлением патогенетических основ каждой из множества известных форм. По данным Всемирной резолюции Саммит центров Jeffrey Modell Foundation, 2016 г., выявлено более 300 генетических нарушений, лежащих в основе ПИДС [84; 89].

Исследования П. Холта и К. Джонса свидетельствуют о том, что клинические проявления ПИД стартуют на первом году жизни в виде рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций легких, кожи и ЖКТ.

Согласно современной классификации, принятой в 2017 г. международным союзом иммунологических сообществ (IUIS), выделяют: комбинированные ПИД,

ассоциированные с синдромальными проявлениями; комбинированные иммунодефициты; ПИД с иммунной дисрегуляцией; преимущественные антительные дефекты; врожденные дефекты числа и функции фагоцитов; дефект комплимента; дефект врожденного иммунитета; фенкопии [84]. Каждый вариант ПИДС, несмотря на единые диагностические признаки, имеет свою клиническую характеристику. По данным литературы, выделяют группу ПИД, при которых поражение дыхательной системы является доминирующим. К ним относятся синдром Луи–Бар, синдром Ди Джорджи, синдром Незелофа и т.д. Согласно современным представлениям, в основе патогенеза синдрома Луи–Бар лежит несостоятельность В-системы иммунитета в виде дефицита секреторного иммуноглобулина А и G, а также нарушение функции Т-клеточного звена. Заболевание характеризуется рецидивирующими с раннего возраста бронхопульмональными инфекциями, приводящими к развитию пневмофиброза и бронхоэктазов, а также мозжечковой атаксией и телеангиэктазией [37; 38; 92]. К актуальным Т-клеточным дефицитам с реализацией хронического бронхолегочного процесса относят синдром Ди Джорджи и Незелофа. Основным патогенетическим механизмом является лимфоцитопения за счет снижения количества и пролиферативной активности Т-лимфоцитов, приводящей к тяжелым инфекциям пищеварительного тракта, кожи и дыхательных путей. При этом хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе неуклонно приводит к развитию склерозирования и формированию ХБ [38; 88; 89]. В отдельную группу ПИДС объединены заболевания, в основе которых лежит грубое нарушение гуморального звена иммунитета с выраженным снижением или отсутствием основных классов иммуноглобулинов (гипоальбуминемия, гипериммуноглобулонемия Е, болезнь Брутона). Вследствие указанных патогенетических дефектов развиваются рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, приводящие к необратимым изменениям в бронхолегочной системе [3; 62; 100].

Предметом изучения мультидисциплинарных специалистов (педиатров, пульмонологов, хирургов) является группа врожденных пороков развития легких, которая характеризуется стойкими морфологическими изменениями, сформированными на этапе внутриутробного развития [97; 119; 155].

Классификационный подход с выделением четырех ступеней нарушения эмбриогенеза легкого предложил V. Monaldi в 1959 г. Согласно этому подходу воздействие тератогенных факторов на 3–4 неделе эмбрионального развития (I, II ступень), приводит к грубым порокам в виде аплазии или агенезии легкого, тогда как III ступень (30–40-й день внутриутробного развития) ассоциирована с формированием простой или кистозной мальформации. Нарушение дифференцировки на 2–5 месяце гестации вызывает преобразование мелких бронхов с формированием бронхиолоэктазов (IV ступень) [119]. Независимо от вариантов порока развития легких происходит нарушение архитектоники, приводящей к снижению эвакуационной способности секрета, инфицированию респираторного тракта с развитием хронического воспаления. Согласно данным литературы, тяжесть, течение и прогноз заболевания во многом зависят от характера порока развития и его локализации [55; 70; 72; 119].

Резюмируя вышеизложенное, можно утверждать, что группа ХЗЛ отличается многообразием и этиопатогенетическим полиморфизмом, однако характеризуется схожим клиническим симптомокомплексом.

Обзор литературы свидетельствует о том, что, несмотря на интенсивные исследования патогенетических механизмов, не удастся выявить четкую ассоциацию между этиологическим фактором и фенотипом заболевания – степенью бронхолегочных изменений, кратностью и тяжестью обострений, вариантами осложнений [100]. По мнению Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной, полиморфизм клинических проявлений ассоциирован с действием иных модифицирующих факторов, оказывающих прямое или опосредованное действие на систему воспаления и патологического ремоделирования легочной ткани, что требует дальнейшего изучения с уточнением места и значимости новых кандидатных патогенетических факторов [62; 121; 165].

Сегодня обсуждается влияние активных форм VD как одного из гормоноподобных факторов, обладающих способностью оказывать противомикробное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие.

1.3. Роль витамина D в развитии хронических заболеваний легких

Витамин D – жирорастворимое вещество, относящееся к группе родственных химических соединений (кальциферолов), производных стерина. В настоящий момент существуют две формы VD – холекальциферол (D3) и эргокальциферол (D2) [25; 93]. Учитывая, что трансформация эргокальциферола, представляющего собой производное эргостерина растительного стероида, в активные формы VD происходит более медленно, D2 очень редко используется для восполнения дефицита витамина в организме. Тогда как витамин D3, поступающий с пищей и синтезирующийся при сложных каскадных механизмах из 7-дигидрохолестерина в провитамин, является наиболее частой и удобной формой для коррекции гиповитаминоза [27; 28].

В настоящее время наиболее глубоко изучена роль VD в механизме регуляции фосфорно-кальциевого обмена. В трудах С.В. Мальцева и Г.Ш. Мансурова доказано, что происходит последовательное гидроксигидрирование провитамина D в печени и почках [24; 26; 27; 28].

В исследованиях В.В. Попорознюка в 2014 г. был подробно изучен, а в дальнейшем и описан механизм воздействия кальцитриола на щеточную кайму энтероцитов, который способствует открытию кальциевых каналов и усиливает транспорт ионов кальция. В результате этого происходит связывание ионов кальция и белка с дальнейшим направленным движением последних к мембране клетки. Таким образом, осуществляется регуляция кальциевого насоса, что усиливает диффузию кальция из клеток в межклеточное пространство. Данный процесс индуцируется через генетический аппарат клеток, то есть $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обладает гормоноподобным действием [51; 52; 68].

В то же время И.Н. Захаровой, Т.Э. Боровик и другими учеными доказано гормоноподобное действие активных метаболитов VD не только на клетки кишечника, но и на почечные канальца, где происходит реабсорбция кальция и фосфора [26; 27; 50; 52; 77; 81; 162].

В национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ» 2018 г. не только сделан акцент на биологические и клинические эффекты VD, но и указано, что его действия не ограничиваются «классическими» эффектами, выходят далеко за рамки «профилактики рахита» и «метаболизма кости» [28].

Согласно данным литературы, выделена группа так называемых внекостных (некальциемических) проявлений низкой обеспеченности организма VD [24; 81]. Молекулярный механизм действия 1,25-дигидроксивитамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) заключается во взаимодействии со специфическими рецепторами в тканях, получивших название «рецепторы витамина D» (VDR). Эти рецепторы широко представлены в организме и обнаружены более чем в 40 органах и тканях [172]. Обобщенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что большинство иммунных клеток экспрессируется VDR, затрагивая моноциты, Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки и макрофаги. Кроме того, немаловажную роль играет активный метаболизм VD, который, как выяснено, конвертирует локально $25(\text{OH})\text{D}_3$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, таким образом, превращая его в активную форму. Совместное действие VD и его VDR оказывает супрессивное воздействие на воспалительный процесс за счет активизации дендритной клетки и дифференцированного ответа Т-клетки, тем самым снижая ответную реакцию Th 17 хелпера и, соответственно, уменьшая продукцию цитокинов [78; 115; 117; 125]. Все это объясняет повышенный интерес ученых к противовоспалительному и иммуномодулирующему влиянию VD при различных нозологиях, таких как аутоиммунные, инфекционные и аллергические заболевания, патология ЦНС и других [49; 69; 103; 105; 107; 112; 113; 165; 138; 141; 165; 170].

На современном этапе подробно изучается роль низкого VD-статуса в течении острых заболеваний респираторного тракта у детей. Так, по данным J. Thomas, F. Al-Anouti, в 2011 г. было выявлено, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, представляя собой неотъемлемую часть регуляции иммунного ответа, обладает противовоспалительным действием. Проанализировав данные группы детей с частыми респираторными симптомами, выявили корреляционную связь между уровнем витамина D и частотой

той инфекций верхних дыхательных путей [177]. Обобщая результаты исследования, Muhe с соавторами выяснили, что у детей с пневмониями, течение которых осложнилось ДН, в раннем возрасте регистрировался рахит [153]. М.Е. Belderbos в 2011 г. отметил, что у детей с тяжелым течением пневмонии и бронхиолитом, получавших лечение в реанимационном отделении, уровень VD достоверно был снижен по сравнению группой контроля [177].

В исследованиях, проведенных в 2020 г., определено воздействие VD на течение БА, что обусловлено его влиянием на разные звенья иммуногенеза. VD препятствует экспрессии провоспалительного цитокина интерферона гамма (ИФН- γ) в макрофагах и дендритных клетках, что приводит к прекращению презентации антигенов и рекрутированию Т-клеток. Витамин D, блокируя IL-2 и с ним фактор роста лимфоцитов, предотвращает их активацию и пролиферацию, одновременно ингибируя образование IL-17, снижает число CD4⁺. Как известно, ведущая роль в патогенезе БА отводится Th2-ответ. Описано, что VD подавляет синтез IL-5, уменьшая трансформацию Т-хелперов памяти в Th2 [22].

Наиболее глубоко изучено влияние VD на течение МВ как у детей, так и у взрослых. Одним из наиболее часто встречающихся состояний, наряду с поражением дыхательной системой и ЖКТ, отягчающих течение МВ, является низкая минеральная плотность костей [2; 5; 9; 34; 40; 44; 74; 104; 107; 181]. В настоящее время при ряде ХЗЛ активно изучается влияние витамина D на характер микробиоты кишечника и дыхательных путей, тогда как при МВ выявлена корреляционная связь между VD-статусом и микробиологическим пейзажем кишечника [78; 107; 115]. На фоне рецептор-опосредованных механизмов снижается образование цитокинов (IL-8), в результате не происходит апоптоза энтероцитов, нормализуется проницаемость слизистой оболочки кишечника, поддерживая тем самым целостность кишечного барьера, что существенно влияет на здоровую микробиоту, являясь важным критерием для выбора тактики лечения больного [78; 115].

W.P. Sexauer, A. Hadeh и другими в 2014 г. определена корреляция между 25(OH)D и процессами регулирования воспаления в легочной ткани при МВ у взрослых. Так, частота обострений бронхолегочного процесса была ниже, а объем

форсированного выдоха за 1 минуту был значительно выше у пациентов с нормальными показателями сывороточного VD, в отличие от больных с низкими значениями [61; 167].

Ю.В. Гориновой в 2005 г. и группой ученых из Санкт-Петербурга под руководством А.А. Пашкевича в 2018 г. были изучены иммуномодулирующие эффекты VD у больных МВ в детской когорте. Установлено, что референтные значения VD коррелировались с нормальными показателями функции внешнего дыхания, частотой обострений и характером микробиоты [61; 105; 165].

Большое практическое значение имели работы M. Moustaki, I. Loukou, K.N. Priftis (2017), отражающие влияние VD на осложнение заболевания в виде бронхоэктазов у больных МВ. Доказано, что при низком VD-статусе развитие бронхоэктазов наблюдалось в более раннем возрасте и имело диффузный характер [152].

Таким образом, приведенные исследования свидетельствуют о том, что изменение уровня VD оказывает влияние не только на клиническое течение заболевания, но и на степень и сроки развития осложнений.

Большой интерес представляет поиск экстраскелетных эффектов VD и при других ХЗЛ в свете его иммуномодулирующего и антибактериального потенциала. В работах El-Radhi (1982) и Kunssaki (2011) представлены схожие данные. Доказано, что у детей, в младенчестве перенесших рахит в тяжелой форме, впоследствии риск развития ХБ многократно повышался по сравнению с когортой здоровых [23; 139].

В работе C. Mathyssen, G. Gayan-Ramirez (2017) было показано позитивное течение ХОБЛ на фоне подбора терапевтической дозировки VD, что ассоциировалось с уменьшением числа обострений и улучшением качества жизни пациентов [148].

Проведенные W.P. Sexauer, A. Hadeh (2014) исследования свидетельствуют о том, что при значении 30 нг/мл 25(ОН)D в сыворотке крови показатели функции внешнего дыхания существенно превышали значения у пациентов с низким уровнем VD. Таким образом, подтверждается регуляторное влияние VD на хроническое воспаление у данной категории больных [167; 185].

В исследовании Third National Health and Nutrition Examination Survey (2005) отражены доказательные результаты, раскрывающие взаимосвязь дефицита VD и нарушения легочной функции у пациентов с ХОБЛ.

Проанализированы полученные результаты и выявлена корреляционная связь между показателями VD и изменением функциональных легочных параметров (жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)). К схожим результатам пришли и Franco с соавторами (2010) [114; 171].

J. Bartley и J. Garrett (2013) изучили проблему образования бронхоэктазов без проявления MB и определили, что когорта пациентов с бронхоэктазией имела тотальное снижение VD в сыворотке крови, при этом определена корреляционная связь между тяжестью заболевания и VD-статусом пациентов, что доказывает инфекционно-специфическое действие VD. В ходе исследования были установлены терапевтические дозы VD для данной группы пациентов, что обеспечило уменьшение частоты обострений и улучшило функциональные показатели легких [108].

Таким образом, интерес к полиорганным эффектам VD стал особенно очевидным в последнее десятилетие. На основании научных разработок ситуация оценивается как эпидемия D-дефицита в мировых масштабах. Однако противоречия в понимании роли VD все еще сохраняются в научных публикациях. Если оценивать степень их доказательности, то следует признать, что наиболее известные и убедительные ранние результаты преимущественно относятся к исследованиям минерального обмена. В то же время наиболее существенное влияние VD на другие системы и органы, как и на здоровье в целом, отражено в меньшем количестве исследований, что требует более глубокого осмысления. Наименее изученной остается проблема взаимосвязи VD и респираторной патологии в контексте противовоспалительного и иммуномодулирующего эффекта VD. Большинство исследований проведены во взрослой когорте пациентов, в то время как в детской популяции подобные работы единичны, что диктует необходимость дальнейшего изучения поставленной проблемы.

1.4. Роль матричных протеиназ в течении хронических заболеваний легких

С момента открытия VD в начале XX в. его свойства рассматривались исключительно как регулятора гомеостаза фосфорно-кальциевого обмена. Мультицентровые исследования последних десятилетий показали, что VD имеет внекостное влияние на организм, а основным ключевым звеном в данном процессе является его активная форма 1,25-дигидроксиколекальциферол или кальцитриол 1,25(OH)₂D [130].

M.F. Holick, N.C. Binkley (2011) определили биологическое значение 1,25(OH)₂D в виде воздействия на клетки-мишени за счет связывания активного метаболита с VDR, оказывая эндокринное, паракринное и аутокринное действие [130; 156].

K. Tizaoui, W. Kaabachi, A. Hamzaoui показали, как происходит влияние активного метаболита VD на клеточные ядра, что устанавливает генный уровень регуляции. Авторы утверждают, что негеномный механизм активизируется при воздействии на плазматические мембраны [12; 178]. Связывание гормонально-активной формы витамина D – 1,25(OH)₂D со специфическим VDR обуславливает формирование гормонрецепторного комплекса, контролирующего транскрипцию генов за счет своего специфичного связывающего ДНК домена [130; 180].

В исследованиях A.G. Uitterlinden и Y. Fang доказано, что происходящая трансляция некоторых белков и синтез новых молекул матричной РНК на фоне воздействия D₃-VDR комплекса приводит к физиологическому ответу [180]. Принято считать, что ген VDR, локализованный на хромосоме 12q12, существует во многих аллельных вариантах и проявляется как полиморфизм в популяции [12, 180]. Самыми актуальными для рассмотрения фенотипических особенностей заболеваний считаются следующие полиморфизмы гена VDR: BSMI, TAGI, FOKI, APAI [180].

Определение влияния полиморфизмов гена VDR на фенотип заболеваний в основном было проведено во взрослой когорте, в частности, при аутоиммунных, воспалительных и сердечно-сосудистых патологиях, новообразованиях, заболеваниях костной и репродуктивной систем [12; 172; 146].

К. Tizaoui (2015) у пациентов старше 18 лет с диагнозом «рассеянный склероз» изучил роль четырех полиморфизмов гена VDR в развитии заболевания. В итоге не было выявлено ассоциаций с полиморфизмом BSMI, тогда как при оценке полиморфных вариантов TAGI определен защитный эффект Т-аллеля на течение заболевания. В свою очередь, при исследовании ApaI полиморфизма отмечено, что генотипы А/С и А/А встречались чаще чем в контрольной группе, но ведущим фактором риска заболевания, по мнению исследователя, явился четвертый полиморфизм FOKI с установленным генотипом С/С [178].

При рассмотрении ассоциации полиморфизма FOKI гена VDR в работе Е.В. Ших и Н.М. Милотовой у больных с гипертонической болезнью ранний дебют заболевания обнаруживался значимо чаще среди пациентов с генотипами Т/С и С/С [12; 98].

Развитие ревматоидного артрита (РА) в детском возрасте зачастую приводит к ранней инвалидизации, что побуждает ученых к изучению генетических основ заболевания [172]. В исследованиях Е.Ф. Karray, I. Ben Dhifallah (2011) отражено проективное действие генотипа G/G полиморфизма BSMI в отношении тяжелого течения РА [134].

Ведется углубленный поиск по изучению связи полиморфизмов гена VDR в этиопатогенезе воспалительных заболеваний кишечника, а именно – неспецифического язвенного колита (НЯК) и болезни Крона. Метаанализ был проведен в группах взрослых пациентов и детей, где выявлены свои особенности. Так, во взрослой когорте легкое течение НЯК, при оценке полиморфизма FOKI, чаще отмечалось среди пациентов, имеющих генотипы С/С и Т/С и мутантный аллель С, тогда как минорный генотип G/G полиморфизма BsmI оказывал предрасполагающее, а генотипы G/A и А/А упреждающее действие в отношении развития тяжелой формы заболевания [12; 184].

При определении степени участия гена VDR в развитии болезни Крона выявлено, что частота встречаемости аллеля G полиморфизма BSMI преобладала у пациентов, в отличие от контрольной группы [184]. У пациентов младше 18 лет с болезнью Крона в представленных исследованиях не выявлено ассоциации заболевания с полиморфизмами гена VDR: BsmI, ApaI, TaqI [146].

Y.A. Cho, J. Lee, J.H. Oh и соавторы изучили влияние полиморфизма FokI-рецептора витамина D на течение болезни Крона, НЯК и колоректального рака. В ходе данного исследования было доказано влияние данного полиморфизма на частоту встречаемости воспалительных заболеваний кишечника, тогда как при колоректальной аденоме напротив взаимосвязи отмечено не было [120].

Актуальным на современном этапе является изучение роли полиморфизмов гена VD при новообразованиях как регулятора противоопухолевого иммунитета. Некоторые исследователи указывают, что генотип C/C полиморфизма FokI является фактором безрецидивного течения рака молочной железы [143].

P.R. Kambale и D. Halder (2017), проанализировав результаты обследования пациентов с раком предстательной железы, выявили, что у таких больных чаще встречались генотипы A/A и T/T полиморфизма FokI [137].

Ученые N.X. Hoan, N. Khuyen, D.P. Giang, изучая проблему прогрессирования цирроза печени на фоне гепатита В, исследовав полиморфизмы рецептора витамина D TAGI, FOKI, APAI и BSMI, выявили ассоциацию ухудшения морфологической структуры печени с полиморфизмом APAI [129].

При анализе гестационного сахарного диабета у беременных не было выявлено ассоциации между развитием заболевания и полиморфизмом FOKI, а также отмечен нормальный уровень сывороточного VD [173].

Пакистанские ученые Х. Фатма, С. Н Абдул (2019) проанализировали влияние полиморфизма BSMI гена VDR на течение сахарного диабета 2 типа, однако ассоциацию не выявили [124]. Тогда как D. Sarma, V.S. Chauhan, K.K. Saikia, P. Sarma, S. Nath (2018), напротив, доказали влияние полиморфизма BsmI на частоту встречаемости сахарного диабета 2 типа в индийской популяции [164]. Таким об-

разом, разнонаправленность исследований может быть связана с этническими особенностями реализации генетических полиморфизмов, что требует продолжения изучения с учетом национальной и расовой принадлежности.

А. Norek и коллектив соавторов изучали влияние полиморфизмов рецептора VD и рецептора кальцитонина у больных МВ с учетом возрастного аспекта в фокусе нарушений форфорно-кальциевого обмена и развития остеопороза. Углубленный поиск не выявил достоверных корреляций с показателями кальция, фосфора и минеральной плотности костной ткани, как в детской (2010), так и во взрослой (2006) когорте обследуемых пациентов [158; 159]. В популяции с МВ дефицит VD достаточно широко распространен. Медицинская литература говорит о том, что в настоящее время не существует работ, свидетельствующих о генетической основе связи между дефицитом VD и кистозным панкреатитом поджелудочной железы [159].

Имеются единичные работы об ассоциации VD с развитием тяжести и течения БА в детском возрасте. D.D. Zhao и D.D. Yu (2017) рассматривали различия по частоте встречаемости полиморфных вариантов VDR на течение заболевания в призме этнической принадлежности. У азиатской расы была доказана значимая ассоциация полиморфизма APAI и умеренная ассоциативная взаимосвязь полиморфизма BSMI с развитием БА, тогда как у маленьких жителей Кавказа наибольшее влияние на формирование данного заболевания оказывал полиморфизм FOKI гена VDR. Ассоциативного влияния полиморфизма TAGI с развитием заболевания не было выявлено ни в одной группе пациентов, следовательно, его нельзя отнести к генетическим предикторам [186].

К. Leiter, К. Franks, M.L. Borland (2020) рассматривали влияние однонуклеотидного полиморфизма VDR на тяжесть течения БА у австралийских детей. В ходе работы была выявлена ассоциация генотипа A/A полиморфизма FOKI с тяжелым течением заболевания, в то время генотип G/G являлся предрасполагающим к высокому уровню контроля над заболеванием. При оценке полиморфизма BSMI длительная ремиссия определялась при генотипе T/T, в то время генотип C/C являлся предрасполагающим к частым обострениям [143]. Идентифицированы полимор-

физмы гена VDR, которые обуславливают предрасположенность к аллергии, выявлена генетическая связь между астмой и VDR, находящимися в непосредственной близости на той же хромосоме 12q [158]. Определено влияние гена рецептора VD на процесс воспаления, пролиферацию и дифференциацию клеток. Таким образом, исследования продемонстрировали формирование и течение астмы на молекулярно-генетическом уровне.

В исследовании с участием ирландских детей отмечено существенное различие в определении генотипа С/Т полиморфизма TAGI гена VDR среди больных ХБ и детьми контрольной группы. Определена отчетливая связь между полиморфизмом TAGI и APAI и риском формирования ХБ [143].

Ученые М.А. Дойлид и Ю.Д. Царик (2015) показали влияние уровня сывороточного витамина D и полиморфизмов VDR и витамин D-связывающего белка (VDBP) на течение ХОБЛ, а также определили их роль в развитии и прогрессировании заболевания [143]. Согласно результатам, Кюерперс и соавторов, частота генотипа Gc-2 VDBP гена достоверно ниже у больных ХОБЛ относительно когорты условно здоровых, что свидетельствует о протективном эффекте данного генотипа в отношении развития недуга. Аналогичные результаты были получены Horne, подтвердив защитные эффекты гомозиготного Gc-2 аллеля в отношении развития ХОБЛ. Напротив, наличие генотипа Gc-2 VDBP гена способствует формированию бронхоэктазов у больных с наследственной недостаточностью α 1-антитрипсина и снижает риск развития ХОБЛ. У больных ХОБЛ имеет место значимое увеличение гомозиготного генотипа 1F по сравнению с контролем. Таким образом, установлено, что наличие гомозиготного 1F аллеля увеличивает риск (ОР 4,8) возникновения заболевания.

Kauffmann и соавторы показали отсутствие взаимосвязи между VDBP генотипами и риском формирования ХОБЛ. В то же время важно отметить, что в данной работе исследователи сопоставляли разные популяции больных: курильщики с сохраненной функцией легких, с одной стороны, и некурящие пациенты, с другой стороны.

Генетическая взаимосвязь между VDBP и формированием ХОБЛ может быть обусловлена активацией альвеолярных макрофагов. Так, генетические полиморфизмы VDBP, представленные в дыхательных путях, оказывают опосредованные эффекты на активацию альвеолярных макрофагов, тем самым способствуя развитию легочных заболеваний [180]. В свою очередь, изоформы Gc-2 VDBP обладают способностью увеличивать хемотаксис нейтрофилов, оказывая протективный эффект на легочную ткань [186].

В современной медицине актуальность изучения этиопатогенеза различных патологий на молекулярно-генетическом уровне, несомненно, высока. Литература демонстрирует повышенный интерес ученых к рассмотрению ассоциации полиморфизма гена VDR на течение и, как следствие, прогноз заболевания. В то же время детальный анализ публикаций показал отсутствие общего понятия влияния полиморфизмов на патологический процесс в организме. Влияние VD-VDR комплекса на хронический бронхолегочный процесс в детской когорте освещено недостаточно, а при некоторых нозологиях подобное описание вовсе отсутствует. Таким образом, дальнейшее исследование для прогнозирования и персонализированного подхода в лечении, особенно в педиатрической практике в группе ХЗЛ, очень перспективно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнена на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Исследования осуществлены на базе отделения пульмонологии ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани в период с 2016 по 2019 гг.

За период проведения исследовательской работы обследовано 98 детей – пациентов отделения пульмонологии, которые были разделены на две основные группы.

Первую группу составили дети в возрасте от 2 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($M \pm \sigma = 7,67 \pm 0,54$ лет) с первичными ХЗЛ ($n = 42$). В данную группу вошли пациенты с диагнозами «хронический бронхит» ($n = 30$, средний возраст $M \pm \sigma = 8,0 \pm 0,67$) и «облитерирующий бронхит» ($n = 12$, средний возраст $M \pm \sigma = 6,83 \pm 0,84$).

Вторая группа представлена детьми в возрасте от 3х месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($M \pm \sigma = 8,77 \pm 0,75$ лет) со вторичными ХЗЛ, а именно – с МВ ($n = 34$, средний возраст $M \pm \sigma = 9,0 \pm 1,09$), первичными иммунодефицитами ($n = 12$, средний возраст $M \pm \sigma = 10,67 \pm 1,05$) и пороками развития легких ($n = 10$, средний возраст $M \pm \sigma = 6,60 \pm 1,27$).

Нозологические диагнозы пациентам верифицировали на основании данных комплексного клинического обследования, с учетом клинических и анамнестических данных, а также стандартизированного обследования (лабораторного и инструментального) в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи бронхолегочных заболеваний у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, а именно: «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» от 2019 г., «Первичные иммунодефициты» от 2018 г., «Врожденные пороки развития легких у детей» от 2017 г., «Облитерирующий брохиолит» от 2019г., «Хронический бронхит» от 2018 г..

Контрольная группа для генетического исследования и определения уровня VD представлена 93 условно здоровыми детьми, проходившими плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях.

Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика обследуемых детей по возрасту

Заболевания	Возраст			
	До 3 лет (n = 12)	3–7 (n = 36)	7–12 (n = 38)	Старше 12 лет (n = 22)
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 2 (4,7 %)	n = 20 (47,6 %)	n = 12 (28,7 %)	n = 8 (19,0 %)
Хронический бронхит (n = 30)	n = 2 (6,6 %)	n = 14 (46,7 %)	n = 6 (20,0 %)	n = 8 (26,7 %)
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	–	n = 6 (50,0 %)	n = 6 (50,0 %)	–
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 10 (17,8 %)	n = 16 (28,6 %)	n = 16 (28,6 %)	n = 14 (25,0 %)
Муковисцидоз (n = 34)	n = 8 (23,5 %)	n = 10 (29,4 %)	n = 6 (17,6 %)	n = 10 (29,5 %)
Пороки развития легких (n = 10)	n = 2 (20 %)	n = 4 (40 %)	n = 4 (40 %)	–
Первичные иммунодефициты (n = 12)	–	n = 2 (16,7 %)	n = 6 (50,0 %)	n = 4 (33,3 %)

Распределение по гендерному признаку в изучаемых группах отражено в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика обследуемых детей по половому признаку

Заболевания	Мальчики (n = 52)	Девочки (n = 46)
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 24 (57,1 %)	n = 18 (42,9 %)
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 28 (50,0 %)	n = 28 (50,0 %)
Хронический бронхит (n = 30)	n = 18 (60,0 %)	n = 12 (40,0 %)
Муковисцидоз (n = 34)	n = 16 (47,1 %)	n = 18 (52,9 %)
Пороки развития легких (n = 10)	n = 4 (40,0 %)	n = 6 (60,0 %)
Первичные иммунодефициты (n = 12)	n = 8 (66,7 %)	n = 4 (33,3 %)
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 6 (50,0 %)	n = 6 (50,0 %)

Родители или законные представители всех больных и лиц контрольной группы были информированы, от них получено добровольное согласие на участие в исследовании.

2.2. Методы исследования

Проведение представленного исследования осуществлено в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при учете конкретного заболевания:

- на основе собственных наблюдений и данных анализа медицинской документации, заключения узких специалистов;
- осуществлен полный комплекс клинико-лабораторных методов обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, в который входит определение С-реактивного белка, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина); определен характер микробиоты дыхательных путей (мазок с задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость);
- спектр инструментальных исследований был представлен данными бронхофонограммы у детей младшего возраста и спирографии у пациентов старше 6 лет, компьютерной томограммы или рентгенографии органов грудной клетки, а также по показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и ЭХО-кардиография.

Независимо от нозологической формы для решения поставленных задач в исследование вошли дополнительные исследования:

- анкетирование посредством разработанной анкеты-опросника для анализа клинико-anamnestических особенностей течения заболевания;
- определение общего гидроксикальциферола в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Техсистемс» (Россия);

- молекулярно-генетические методы с целью определения полиморфизмов FOKI и BSMI гена VDR. Для выполнения данного анализа производили выделение тотальной ДНК из лейкоцитов венозной крови с использованием: ЭДТА, SDS (фирма «Helicon»), фенол (фирма «AcrosOrganics», USA), протеиназы К (фирма «Helicon»). Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Биологическим материалом в ходе работы стали образцы цельной периферической крови и ее плазмы.

2.2.1. Иммунологические методы исследования

В комплекс данного исследования входило определение 25-ОН витамин D (D2 и D3) в сыворотке крови методом ИФА.

Для исследований использована сыворотка периферической крови, забор которой проводили из локтевой вены путем венепункции. Далее кровь отстаивали в течение 0,5–1 ч при 37° С в термостате для быстрого формирования фибринового сгустка, затем ее центрифугировали 10 мин при 3 000 об/мин или 20 мин при 1 500 об/мин (с целью отделения сыворотки от форменных элементов) при комнатной температуре. Сыворотку помещали в микропробирки эппендорф и замораживали в морозильной камере при температуре –20°С для последующего исследования (хранение осуществлялось не более 2 месяцев). Повторного размораживания и замораживания не допущено. Далее производилось определение 25-ОН витамин D.

Для исследований использовали набор «25-ОН витамин D ИФА», предназначенный для количественного определения общего 25-ОН витамин D (D2 и D3) ИФА в сыворотке или плазме (человека), изготовленный ЗАО «Техсистемс». Состав реагентов, дополнительных материалов и приборов приведен в таблице 3.

25-ОН витамин D ИФА – это тест для твердофазного иммуноферментного анализа, основанный на принципе конкурентного связывания.

Таблица 3 – Состав набора 25-ОН витамин D ИФА

1.	Микропланшет	12 x 8 (делимые) стрипы, 96 лунок. В лунках микропланшета сорбирован VDBP (Белок связывающий Витамин D)
2.	Стандарты	(0–5), 6 флаконов по 1 мл, готовых для использования. Концентрации 0 – 4 – 10 – 25 – 60 – 130 нг/мл. Коэффициент пересчета: 1 нг/мл = 2,5 нмоль/л. Стандарты откалиброваны против NIST Standard Reference Material (SRM) 2972. Содержат безртутный консервант
3.	Контроли	Высокий и низкий, 2 флакона по 1 мл каждый, готовы для использования. Значения и диапазоны смотрите на этикетке флакона или паспорте качества, содержат безртутный консервант
4.	Денатурирующий буфер	1 флакон, 10 мл, готовый для использования
5.	Нейтрализующий буфер	1 флакон, 25 мл, готовый для использования. Содержит безртутный консервант
6.	Ферментный конъюгат	1 флакон, 7 мл, готовый для использования. Биотинилированный 25-ОН Витамин D. Содержит безртутный консервант
7.	Ферментный комплекс	1 флакон, 7 мл, готовый для использования. Конъюгат стрептавидин-пероксидаза хрена. Содержит безртутный консервант
8.	Раствор субстрата	1 флакон, 25 мл, готовый для использования. Тетраметилбензидин
9.	Стоп-раствор	1 флакон, 14 мл, готовый для использования. Содержит 0,5 М H ₂ SO ₄ . Избегать контакта со стоп-раствором. Может вызвать ожоги и раздражение кожи.
10.	Промывочный раствор	1 флакон, 30 мл (40х). См. «Приготовление реагентов».
11.	Адгезивная пленка для микропланшета	1 шт
12.	Дополнительные материалы и приборы	• Флаконы для денатурации VDBP и освобождения 25-ОН Витамина D. • Инкубатор 37 °C. • Микротитровальный ридер (450 ± 10 nm) (напр. Микротитровальный ридер DRG Instruments). • Калибровочные микропипетки различного объема. • Абсорбирующая бумага. • Дистиллированная или деионизированная вода. • Таймер. • Бумага для построения кал.кривой или программное обеспечение для обработки данных

На первом этапе теста образцы обрабатывали в отдельных пробирках с денатурирующим буфером для извлечения аналита, так как большая часть циркулирующего 25-ОН витамина D связана в крови с VD, связывающим протеин (VDBP), в естественных условиях. После нейтрализации добавляли биотинилированный 25-

ОН VD (ферментный конъюгат) и меченый пероксидазой стрептавидин (ферментный комплекс). После аккуратного перемешивания раствор переносили в лунки микропланшета. Эндогенный 25-ОН витамина D из образца конкурировал с биотинилированным 25-ОН-витамином D за связывание с VDBG, который сорбирован в лунках микропланшета. Связанный 25-ОН VD обнаруживали с помощью ферментного комплекса, для чего проводили инкубацию с последующей стадией промывки для удаления несвязанных компонентов. Цветную реакцию начинали добавлением субстрата фермента и останавливали после определенного времени. Интенсивность окраски была обратно пропорциональна концентрации 25-ОН витамина D в образце.

Диапазон данного исследования составил 2,89–130 нг/мл. Аналитическая чувствительность подсчитана с помощью среднего значения + 2 стандартных отклонения двадцати повторных анализов нулевого стандарта = < 2,89 нг/мл.

В соответствии с данными литературы интерпретация основана на классификации статуса VD (табл. 4).

Таблица 4 – Статус витамина D

Статус витамина D	25-ОН витамин D (нг/мл)	25-ОН витамин D (нмоль/л)
Отсутствие/дефицит	< 10	< 25
Недостаточность	20–30	25–72,5
Норма	30–100	75–250

2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови

Выделение геномной ДНК проводилось из лейкоцитов венозной крови с использованием следующих реактивов: этилендиамидтетраацетат Na (ЭДТА), SDS, фенол, протеиназы К, хлороформ, 96 % этанола.

К 10 мл крови добавляли 3 мл ЭДТА, затем смешивали кровь с 1 мл сахарозного буфера. После этого перемешивали 2–3 мин и центрифугировали 8 000 об/мин 10 мин. Ядерный осадок ресуспензировали в 400 мкл буфера для протеиназы К. После чего добавляли 20 мкл 10 % SDS до конечной концентрации 0,5 % и

инкубировали в присутствии 10 мкл протеиназы К, в конечной концентрации 250 мкг/мл в течение 16 часов при 37 °С. Позже добавляли 500 мкл забуференного фенола рН 8, осторожно перемешивали 15 мин и центрифугировали 5 мин при 13 400 об/мин. Далее переносили верхнюю фазу в другую пробирку, добавляли 500 мкл смеси фенол-хлороформ (1 : 1). Перемешивали 15 мин, центрифугировали 5 мин при 13 400 об/мин. Экстрагировали фенол из верхней обводненной фазы 500 мкл хлороформа с последующим перемешиванием и центрифугированием 5 мин при 13 400 об/мин.

Далее к раствору дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (верхняя фаза) добавляли последовательно 16 мкл NaCl и 1 000 мкл охлажденного 96 % этанола. Перемешивали и центрифугировали 15 мин при 13 400 об/мин, промывали преципитат 1 мл 70 % этанола. Центрифугировали повторно, осадок высушивали и растворяли ДНК в буфере TE. Концентрацию ДНК оценивали при измерении оптической плотности при 260 и 280 нм против TE. Отношение A260/A280 должно быть > 1,8. ДНК хранили в буфере TE при –20°С.

В состав буферных растворов вошли:

Буфер для протеиназы К	- 10 mM трис-HCl pH 10,5; 0,15 M NaCl; 1 mM ЭДТА pH8
TE буфер	- 10 mM трис - HCl, pH 7,4; 1 mM ЭДТА pH 8
Сахарозный буфер	- 0,32 M сахароза; 10 mM трис-HCl pH 7,5; 1 % тритон X-100, 5 mM MgCl ₂

ПЦР фрагментов генов

Для проведения ПЦР фрагментов генов 250 нг (1 мкл) исследуемого образца геномной ДНК добавляли к 14 мкл смеси, в состав которой входили следующие компоненты: 1,5 мкл дезоксинуклеотидтрифосфата (в концентрации по 0,8 мМоль каждого); 1,5 мкл буфера НРБ (Tris-HCl, pH 8,8 1М) – 670 мкл, (NH₄)₂SO₄ – 100 мкл, 2В-меркаптоэтанол – 7,8 мкл, MgCl₂ насыщенный – 14,4 мкл, dH₂O – 206,6 мкл); 8,7 мкл ампулированной воды; термостабильная ДНК-полимераза 0,3 мкл (0,2 ед./мкл («Сибэнзим», Новосибирск) и по 0,001 оптической единицы каждого олигопраймера (по 1 мкл каждого) [21]. Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров отражены в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика изученных полиморфных вариантов генов и последовательности олигопраймеров

Ген VDR	Полиморфизм	Структура праймеров 5'↔ 3'
FOKI	F/F, F/f, f/f	F: 5'-AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT-3' R: 5'-ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'
BSMI	G/G, G/A и A/A	F: 5'-AACTTGCATGAGGAGGAGCATGTC-3' R: 5'-GGAGAGGAGCCTCTGTCCCATTTG-3'

Для амплификации использовали программируемый термоциклер Терцик фирмы «ДНК-технология» (Москва). Условия проведения ПЦР приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Условия проведения ПЦР

Ген VDR	Денатурация	Денатурация	Отжиг	Синтез	Синтез
BSMI	96°–5 мин	12 циклов			72°–3 мин
		96°–15 с	65°–20 с		
		24 цикла			
		96°–10 с	60°–20 с	72°–30 с	
FOKI	96°–5 мин	30 циклов			72°–3 мин
		95°–20 с	54°–20 с	72°–20 с	

Ферментативный гидролиз эндонуклеазами рестрикции фрагментов генов

Продукты амплификации подвергали гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции (табл. 7).

Таблица 7 – Эндонуклеазы рестрикции

Ген VDR	Размер ПЦР продукта	Эндонуклеаза
BSMI	169 п.н.	Эндонуклеаза рестрикции Bsm1
FOKI	195 п.н.	Эндонуклеаза рестрикции FOK1

Ферментативный гидролиз ДНК проводили согласно рекомендациям фирмы-изготовителя (ООО «СибЭнзим», г. Новосибирск). Инкубацию рестрикционной смеси с продуктами амплификации осуществляли в отдельных пробирках в термостате при 37°C (ночь) [21].

Электрофорез в полиакриламидном геле

Анализ длин рестрикционных продуктов генов проводили электрофоретическим разделением в 6 % полиакриламидном геле, приготовленном на десятикратном трис-боратном буфере в аппарате для вертикального электрофореза с длиной стекла 20–22 см.

Электрофорез проводили при напряжении 100 В до тех пор, пока образец не входил в гель и не проходил около 1 см от начала лунок. В дальнейшем напряжение увеличивали до 300 В. Остановку электрофореза проводили за 3 см до выхода бромфенола из геля (максимальная «разгонка» ПЦР продуктов) [21].

2.2.3. Статистические методы анализа

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

Для анализа сведений о частоте исходов, в зависимости от наличия фактора риска в данной работе использован непараметрический метод статистики – критерий χ^2 Пирсона. С его помощью оценивали значимость различий между фактическим количеством исходов, выявленным в результате исследования, и теоретическим количеством, которое можно было ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Но в том случае, если при анализе четырехпольных таблиц хотя бы в одной ячейке число ожидаемого явления было меньше 10, то рассчитывали критерий χ^2 , который помогает уменьшить вероятность ошибки первого типа, то есть обнаружения различий там, где их нет. Для этого из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений вычиталось 0,5, что приводило к уменьшению величины критерия χ^2 .

Если полученное значение критерия χ^2 оказывалось больше критического, то это говорило о наличии статистически значимой взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом. При этом критический уровень значимости принимался равным 0,05 [43; 64].

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

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

Для оценки значимости OR рассчитывают границы 95 % доверительного интервала (ДИ) (используется аббревиатура 95 % ДИ или 95 %).

Если OR превышало 1, то это означало, что данный фактор риска оказывает прямое влияние на вероятность наступления исхода. Если же значение OR оказывалось меньше 1, то соответствующий фактор риска оказывал, напротив, протективное действие на наступление исхода. При OR, равном 1, шансы обнаружить фактор риска в сравниваемых группах одинаковы. Соответственно, фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода.

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

Уровень значимости влияния фактора риска на исход зависит также от величины ДИ, то есть чем меньше 95 % ДИ, тем более существенной является обнаруженная зависимость.

Проверка закона о распределении данных осуществлялась при помощи теста Колмогорова-Смирнова (при значении переменной $p > 0,05$ применялись параметрические методы) с коррекцией значимости по Лиллифору; подтверждение гипотез о гомогенности генеральных дисперсий проводилось с помощью теста Левене (значение $p > 0,05$ считалось гомогенным).

В случае нормального распределения признака использовали количественные переменные, представленные в виде среднего значения $\pm$ стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий для сравнения независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью t-критерия Стьюдента, который использовали для оценки равенства средних значений в двух выборках.

Полученное значение t-критерия Стьюдента сравнивали с критическим значением по специальной таблице. Статистически значимыми различия между сравниваемыми величинами считались в том случае, если значение t-критерия оказывалось равным или больше табличного [43; 64].

Для статистической обработки параметрическим методом использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, который предназначен для проверки средних генеральных совокупностей, извлеченных из равных выборок. В случае проверки теорий методом ANOVA использовалось F-распределение, кото-

рое принимает только положительные или нулевые значения. Процедура дисперсионного анализа состояла в определении соотношения систематической (межгрупповой) дисперсии к случайной (внутригрупповой) дисперсии в измеряемых данных. В качестве показателя изменчивости использовалась сумма квадратов отклонения значений параметра от среднего: SS (от англ. Sum of Squares). Общая сумма квадратов SS_{Total} раскладывалась на межгрупповую сумму квадратов SS_{BG} и внутригрупповую сумму квадратов SS_{WG} .

Поэтому значение F должно быть близко к 1 в случае, если статистически значимых различий все-таки нет. Критическое значение F определяется уровнем значимости (обычно 0,05 или 0,01) и внутригрупповым, и межгрупповым числом степеней свободы (v).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Excel, Statistika 10.0 (США).

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

В когорте обследуемых пациентов как с первичными ХЗЛ, то есть сформированными на первоначально здоровом легком, так и со вторичными ХЗЛ, ассоциированными с генетическими мутациями или пороками развития, основная группа относилась к категории младшего школьного возраста (средний возраст $7,67 \pm 0,54$ и $8,77 \pm 0,75$ соответственно). Распределение пациентов в возрастном аспекте представлено в таблице 8. Значимых различий при распределении детей по возрасту между группами выявлено не было ($\chi^2 = 6,110$, $p = 0,107$, $df = 3$).

Таблица 8 – Сравнительная характеристика детей с ХЗЛ в возрастном аспекте

Заболевания	Возраст (М $\pm$ m)
Первичные ХЗЛ (n = 42)	$7,67 \pm 0,54$
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	$8,77 \pm 0,75$
Нозологические формы	
Хронический бронхит (n = 30)	$8,0 \pm 0,67$
Муковисцидоз (n = 34)	$9,0 \pm 1,09$
Пороки развития легких (n = 10)	$6,60 \pm 1,27$
Первичные иммунодефициты (n = 12)	$10,67 \pm 1,05$
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	$6,83 \pm 0,84$

Согласно данным литературы, ХЗЛ, ассоциированные с генетическими мутациями, чаще всего встречаются у лиц мужского пола. При сравнительном анализе в популяции обследуемых детей по гендерному признаку статистически значимых различий выявлено не было ($\chi^2 = 0,492$, $p = 0,484$, $df = 1$). В группе пациентов с первичными ХЗЛ наблюдалось 24 (57,1 %) мальчика и 18 (42,9 %) девочек. В группе пациентов со вторичными ХЗЛ обследовано равное количество мальчиков и девочек – n = 28 (50,0 %). При анализе каждой нозологической формы по половому признаку различий также не выявлено, данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Распределение пациентов с ХЗЛ по гендерному признаку

Нозологические формы	Мальчики (n = 52)	Девочки (n = 46)	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)	n = 18 (60,0 %)	n = 12 (40,0 %)	$\chi^2 = 0,836$, p = 0,361, df = 1
Муковисцидоз (n = 34)	n = 16 (47,1 %)	n = 18 (52,9 %)	$\chi^2 = 0,753$, p = 0,386, df = 1
Пороки развития легких (n = 10)	n = 4 (40,0 %)	n = 6 (60,0 %)	f = 0,50843, p > 0,05
Первичные иммунодефициты (n = 12)	n = 8 (66,7 %)	n = 4 (33,3 %)	f = 0,36825, p > 0,05
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 6 (50,0 %)	n = 6 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,007$, p = 0,935, df = 1

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХЗЛ.

Основными фенотипическими характеристиками ХЗЛ являются кратность и тяжесть обострений, а также степень ДН, в основе которой лежит нарушение газообмена в легких. Названные характеристики были проанализированы в соответствии с поставленными задачами исследования. Кроме того, была изучена степень ДН как в двух основных группах, так и изолированно по каждой нозологической форме.

Как следует из таблицы 10, у пациентов из второй группы обострения диагностировались статистически реже, чем у пациентов первой группы. В первую очередь, данная тенденция касается пациентов с МВ и иммунодефицитами. Данный тренд ассоциирован с наличием постоянной базисной противовоспалительной терапии у этих больных, что обеспечивает более длительную ремиссию и приводит к снижению кратности обострения. У пациентов в первой группе, в основном за счет когорты с ХБ и ОБ, госпитализации регистрировались статистически значимо чаще, а именно – 3–4 и более раз в год. Высокая кратность обострений связана, с одной стороны, с отсутствием постоянной медикаментозной терапии, что присуще вторичным ХЗЛ, с другой – с высоким уровнем социализации пациентов и повышением риска инфицирования вирусными и бактериальными агентами, являющимися основными триггерами обострения.

Согласно данным статистического анализа, у пациентов и первой, и второй групп преобладали обострения средней тяжести (при первичных ХЗЛ n = 32–

76,2 %, при вторичных ХЗЛ $n = 40$ –71,4 %); тяжелые обострения наблюдались у 23,8 и 28,6 % соответственно.

Таблица 10 – Частота бронхолегочных обострений у детей основной группы

Заболевания	Количество случаев в год			χ^2 ; p
	1–2 (n = 32)	3–4 (n = 34)	Больше 4 (n = 32)	
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 4 (9,5 %)	n = 18 (42,9 %)	n = 20 (47,6 %)	$\chi^2 = 18,495$, $p_1 < 0,001$, df = 2
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 28 (50,0 %)	n = 16 (28,6 %)	n = 12 (21,4 %)	
Нозологические формы				
Хронический бронхит (n = 30)	n = 4 (13,3 %)	n = 14 (46,7 %)	n = 12 (40,0 %)	$\chi^2 = 7,443$, $p_2 = 0,025$, df = 2
Муковисцидоз (n = 34)	n = 20 (58,8 %)	n = 8 (23,6 %)	n = 6 (17,6 %)	$\chi^2 = 16,381$, $p_3 < 0,001$, df = 2
Пороки развития легких (n = 10)	n = 2 (20,0 %)	n = 6 (60,0 %)	n = 2 (20,0 %)	$\chi^2 = 3,181$, $p_4 = 0,208$, df = 2
Первичные иммунодефи- циты (n = 12)	n = 6 (50,0 %)	n = 2 (16,7 %)	n = 4 (33,3 %)	$\chi^2 = 2,543$, $p_5 = 0,281$, df = 2
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 0 (0 %)	n = 4 (33,3 %)	n = 8 (66,7 %)	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю в группе пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХБ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ВПРЛ; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ПИД

Таким образом, статистически значимых различий по тяжести обострений между первой и второй группами выявлено не было. При разделении по нозологическим формам отмечено, что при ХБ, МВ, пороках развития и ОБ также тяжесть обострений в большинстве случаев оценена как среднетяжелая. В то же время доказано, что при первичных иммунодефицитных состояниях статистически значимо чаще диагностировались обострения тяжелой степени, что связано с некон-

тролируемым воспалительным процессом, обусловленным основным генетическим дефектом, приводящим к снижению реактивности организма по отношению к вирусным и бактериальным инфекциям, которые являются основным этиологическим фактором развития обострения (табл. 11). Проведено сравнение пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями. Отсутствие пациентов с легкими обострениями объясняется стационарной когортой обследуемых пациентов, в то время как больные с легкими обострениями получали лечение амбулаторно.

Таблица 11 – Степень тяжести бронхолегочных обострений у детей с ХЗЛ

Заболевания	Степень тяжести		χ^2 ; p
	Средняя (n = 72)	Тяжелая (n = 26)	
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 32 (76,2 %)	n = 10 (23,8 %)	$\chi^2 = 0,279$, p ₁ = 0,598, df = 1
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 40 (71,4 %)	n = 16 (28,6 %)	
Нозологические формы			
Хронический бронхит (n = 30)	n = 24 (80,0 %)	n = 6 (20,0 %)	$\chi^2 = 0,525$, p ₂ = 0,469, df = 1
Муковисцидоз (n = 34)	n = 28 (82,4 %)	n = 6 (17,6%)	$\chi^2 = 1,468$, p ₃ = 0,226, df = 1
Пороки развития легких (n=10)	n = 8 (80,0 %)	n = 2 (20,0 %)	f = 1,0000, p ₄ > 0,05
Первичные иммунодефициты (n = 12)	n = 4 (33,3 %)	n = 8 (66,7 %)	$\chi^2 = 9,077$, p ₅ = 0,003, df = 1, f = 0,00223, p ₅ < 0,05
Облитерирующий брон- хиолит (n = 12)	n = 8 (66,7 %)	n = 4 (33,3 %)	f = 0,72758, p ₆ > 0,05

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю в группе пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХБ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ВПРЛ; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ПИД; p_6 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с облитерирующим бронхолиотом.

Основной характеристикой тяжести обострений является ДН. Согласно дизайну исследования, были проанализированы не только кратность и тяжесть обострений, но и степень ДН. В соответствии со статистическими данными между группами получены различия $\chi^2 = 17,884$, $p_1 < 0,001$, df = 2. А именно – при первичных ХЗЛ статистически значимо чаще встречается острая ДН II–III степени, в то

время как при вторичных ХЗЛ преобладает 0 степень.

При распределении по нозологическим формам прослеживается та же тенденция – при ХБ и ОБ доминировали пациенты с ДН II–III степени, в то время как при МВ и первичных иммунодефицитах – с I степенью (табл. 12).

Таблица 12 – Степень острой ДН у детей с ХЗЛ

Заболевания	Степень ОДН			χ^2 ; p
	0 (n = 32)	I (n = 28)	II–III (n = 38)	
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 4 (9,5 %)	n = 16 (38,1 %)	n = 22 (52,4 %)	$\chi^2 = 17,884$, p ₁ < 0,001, df = 2
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 28 (50,0 %)	n = 12 (21,4 %)	n = 16 (28,6 %)	
Нозологические формы				
Хронический бронхит (n = 30)	n = 4 (13,3 %)	n = 12 (40,0 %)	n = 14 (46, 7 %)	$\chi^2 = 7,613$, p ₂ = 0,023, df = 2
Муковисцидоз (n = 34)	n = 22 (64,7 %)	n = 4 (11,8 %)	n = 8 (23, 4 %)	$\chi^2 = 24,649$, p ₃ < 0,001, df = 2
Пороки развития легких (n = 10)	n = 0 (0 %)	n = 4 (40,0 %)	n = 6 (60, 0 %)	–
Первичные иммунодефи- циты (n = 12)	n = 6 (50,0 %)	n = 4 (33,3 %)	n = 2 (16, 7 %)	$\chi^2 = 3,092$, p ₄ = 0,214, df = 2
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 0 (0 %)	n = 4 (33,3 %)	n = 8 (66, 7 %)	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю в группе пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХБ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ПИД.

Согласно дизайну исследования, были проанализированы различные варианты сопутствующей патологии у детей с ХЗЛ. При статистическом анализе выявлены различия между группами (табл. 13, 14).

Согласно полученным результатам (табл. 13), у пациентов второй группы, а именно – у детей с менделирующими заболеваниями, статистически значимо чаще встречались реактивные изменения поджелудочной железы и печени ($\chi^2 = 31,008$, $p_2 < 0,01$, df = 1, f = 0,0000, $p_2 < 0,05$ и $\chi^2 = 5,814$, $p_3 = 0,016$, df = 1, f = 0,01322, $p_3 < 0,05$).

Таблица 13 – Частота встречаемости сопутствующей патологии у детей с ХЗЛ

Сопутствующая патология	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
Поллипоз носа, гаймориты (n = 64)	n = 30 (71,4 %)	n = 34 (60,7 %)	$\chi^2 = 1,216$, $p_1 = 0,271$, df = 1
Гастриты, язвенная болезнь желудка (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 8 (100 %)	–
Панкреатиты (n = 42)	n = 4 (9,5 %)	n = 38 (67,9 %)	$\chi^2 = 31,008$, $p_2 < 0,01$, df = 1, f = 0,0000, $p_2 < 0,05$
Заболевания печени (n = 22)	n = 4 (9,6 %)	n = 18 (90,4 %)	$\chi^2 = 5,814$, $p_3 = 0,016$, df = 1, f = 0,01322, $p_3 < 0,05$
Неврологические заболевания (n = 20)	n = 14 (66,7 %)	n = 6 (33,3 %)	$\chi^2 = 6,231$, $p_4 = 0,013$, df = 1
Сахарный диабет (n = 2)	n = 0 (0 %)	n = 2 (100 %)	–
Заболевания щитовидной железы (n = 6)	n = 2 (33,4 %)	n = 4 (66,6 %)	f = 0,69768, $p_5 > 0,05$
Задержка полового развития (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 8 (100 %)	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с поллипозом носа и гайморитом; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с гастритом и ЯБЖ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с заболеваниями печени; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с неврологическими заболеваниями; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с заболеваниями щитовидной железы.

Заболевания печени были представлены в виде реактивных изменений, жирового гепатоза и цирроза. Видимо, доминирование поражения печени при вторичных ХЗЛ ассоциировано с главным генетическим дефектом, в частности при МВ.

Таблица 14 – Наличие коморбидных состояний у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Сопутствующая патология	Нозологические формы				
	Хронический бронхит (n = 30)	Муковисцидоз (n = 34)	Пороки развития легких (n = 10)	Первичные иммунодефициты (n = 12)	Облитерирующий бронхолит (n = 12)
Поллипоз носа, гаймориты (n = 64)	n = 18 (28,4 %)	n = 22 (34,3 %)	n = 6 (9,3 %)	n = 6 (9,3 %)	n = 12 (18,7 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,537$, $p_1 = 0,464$, df = 1	$\chi^2 = 0,008$, $p_2 = 0,928$, df = 1	f = 0,73458, $p_3 > 0,05$	$\chi^2 = 0,749$, $p_4 = 0,387$, df = 1	–

Гастриты, язвенная болезнь желудка (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 6 (75,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (25,0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	–	$\chi^2 = 4,459$, $p_2 = 0,035$, $df = 1$	–	$f = 0,25309$, $p_4 > 0,05$	–
Панкреатиты (n = 42)	n = 2 (4,7 %)	n = 30 (71,4 %)	n = 4 (9,6 %)	n = 4 (9,6 %)	n = 2 (4,7 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 21,042$, $p_1 < 0,001$, $df = 1$, $f = 0,000$, $p_1 < 0,05$	$\chi^2 = 40,984$, $p_2 < 0,001$, $df = 1$, $f = 0,000$, $p_2 < 0,05$	$\chi^2 = 0,021$, $p_3 = 0,886$, $df = 1$, $f = 1,000$, $p_3 > 0,05$	$\chi^2 = 0,160$, $p_4 = 0,689$, $df = 1$, $f = 0,54746$, $p_4 > 0,05$	$\chi^2 = 2,708$, $p_5 = 0,100$, $df = 1$, $f = 0,06444$, $p_5 > 0,05$
Заболевания печени (n = 22)	n = 2 (9,0 %)	n = 14 (64 %)	n = 2 (9,0 %)	n = 2 (9,0 %)	n = 2 (9,0 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 4,948$, $p_1 = 0,027$, $df = 1$, $f = 0,01665$, $p_1 < 0,05$	$\chi^2 = 8,906$, $p_2 = 0,003$, $df = 1$	$f = 1,000$, $p_3 > 0,05$	$f = 1,000$, $p_4 > 0,05$	$f = 1,000$, $p_5 > 0,05$
Неврологические заболевания (n = 20)	n = 12 (60,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 4 (20,0 %)	n = 2 (10,0 %)	n = 2 (10,0 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 8,552$, $p_1 = 0,004$, $df = 1$	–	$f = 0,11662$, $p_3 > 0,05$	$f = 1,000$, $p_4 > 0,05$	$f = 1,000$, $p_5 > 0,05$
Сахарный диабет (n = 2)	n = 0 (0 %)	n = 2 (100 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)
Заболевания щитовидной железы (n = 6)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 4 (66,6 %)	n = 2 (33,4 %)
χ^2 ; p	–	–	–	$\chi^2 = 12,634$, $p_4 < 0,001$, $df = 1$, $f = 0,00178$, $p_4 < 0,05$	$f = 0,15632$, $p_5 > 0,05$
Задержка полового развития (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 6 (75,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (25,0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	–	$\chi^2 = 4,459$, $p_2 = 0,035$, $df = 1$, $f = 0,01953$, $p_2 < 0,05$	–	$f = 0,25309$, $p_4 > 0,05$	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХБ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ВПРЛ; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ПИД; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с облитерирующим бронхиолитом.

При анализе сопутствующей патологии при первичных ХЗЛ выявлено статистически значимое превосходство по сравнению с первой группой по частоте встречаемости заболеваний ЦНС ($\chi^2 = 6,231$, $p_4 = 0,013$, $df = 1$).

Согласно цели исследования, был проанализирован характер микробиоты дыхательных путей при различных нозологических формах ХЗЛ у детей. Несмотря на то, что представители грамм+ микрофлоры встречались у детей обеих групп, доминирование стафилококков и стрептококков наблюдалось у пациентов с первичными ХЗЛ (у 90,5 % детей из первой группы и 64,3 % из второй группы). Таким образом, согласно статистическим данным, выявлены отличия по характеру микробиоты дыхательных путей между группами – $\chi^2 = 7,542$, $p_2 = 0,007$, $df = 1$, $f = 0,00387$, $p_2 < 0,05$ (табл. 15, 16).

В то же время изолированный высев грам– микрофлоры наблюдался только у пациентов из второй группы, а именно – с типичной экзокринопатией: МВ – $\chi^2 = 4,459$, $p_3 = 0,035$, $df = 1$, $f = 0,01953$, $p_3 < 0,05$. Смешанный характер микрофлоры диагностирован у пациентов как с первичными, так и со вторичными ХЗЛ, однако больные второй группы находятся в лидерстве – 9,5 и 21,4 % соответственно.

Таблица 15 – Особенности патогенной микрофлоры у детей первой и второй групп

Высев	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
Смешанная флора (n = 16)	n = 4 (15, 3 %)	n = 12 (84, 7 %)	$\chi^2 = 1,165$, $p_1 = 0,193$, $df = 1$, $f = 0,16765$, $p_1 > 0,05$
Грам+ (n = 74)	n = 38 (51, 4 %)	n = 36 (48, 6 %)	$\chi^2 = 7,542$, $p_2 = 0,007$, $df = 1$, $f = 0,00387$, $p_2 < 0,05$
Грам– (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 8 (100 %)	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с смешанной микрофлорой; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с грам+ микрофлорой.

Разнообразие флоры отличало микробиологический пейзаж обследованных пациентов, что предопределило характер воспалительного процесса, специфику протекания основного заболевания и обуславливало тактику лечения.

Таблица 16 – Особенности патогенной микрофлоры у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Высев	Хронический бронхит (n = 30)	Муковисцидоз (n = 34)	Пороки развития легких (n = 10)	Первичные иммунодефициты (n = 12)	Облитерирующий бронхолит (n = 12)
Смешанная флора (n = 16)	n = 4 (25,0 %)	n = 12 (75,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,056$, $p_1 = 0,814$, df = 1, f = 0,76950, $p_1 > 0,05$	$\chi^2 = 11,667$, $p_1 < 0,001$, df = 1, f = 0,00041, $p_1 < 0,05$	–	–	–
Грам + (n = 74)	n = 26 (35,1 %)	n = 16 (21,7 %)	n = 10 (13,5 %)	n = 10 (13,5 %)	n = 12 (16,2 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 2,106$, $p_2 = 0,147$, df = 1, f = 0,12607, $p_2 > 0,05$	$\chi^2 = 20,495$, $p_2 < 0,001$, df = 1	–	$\chi^2 = 0,099$, $p_2 = 0,754$, df = 1, f = 0,72462, $p_2 > 0,05$	–
Грам– (n = 8)	n = 0 (0 %)	n = 6 (75,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (25,0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	–	$\chi^2 = 4,459$, $p_3 = 0,035$, df = 1, f = 0,01953, $p_3 < 0,05$	–	$\chi^2 = 0,343$, $p_3 = 0,559$, df = 1, f = 0,25309, $p_3 > 0,05$	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ со смешанной микрофлорой; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с грам+микрофлорой; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с грам-микрофлорой.

Среди всего многообразия патогенных микроорганизмов произведена оценка частоты встречаемости стрептококковой, стафилококковой, синегнойной, сепационной и грибковой инфекций (табл. 17, 18).

Таблица 17 – Вариабельность микробиоты дыхательных путей у пациентов первой и второй групп

Высев	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 52)	n = 28 (53,8 %)	n = 24 (46,2 %)	$\chi^2 = 5,463$, $p_1 = 0,020$, df = 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 56)	n = 20 (35,8 %)	n = 36 (64,2 %)	$\chi^2 = 2,722$, $p_2 = 0,099$, df = 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 18)	n = 4 (22,3 %)	n = 14 (77,7 %)	$\chi^2 = 2,871$, $p_3 = 0,091$, df = 1, f = 0,06588, $p_3 > 0,05$
<i>Burkholderia cepacia</i> (n = 4)	n = 0 (0 %)	n = 4 (100 %)	–
<i>Candida Albicans</i> (n = 22)	n = 4 (18,2 %)	n = 18 (81,8 %)	$\chi^2 = 5,814$, $p_4 = 0,016$, df = 1, f = 0,01322, $p_4 < 0,05$

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов первичными и вторичными ХЗЛ с *Staphylococcus aureus*; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с *Streptococcus pneumoniae*; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с *Pseudomonas aeruginosa*; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ с *Candida Albicans*.

Анализ данных показал статистически значимое преобладание стафилококковой инфекции у пациентов с первичными ХЗЛ и грибковой инфекции у детей из второй группы ($\chi^2 = 5,463$, $p = 0,020$, df = 1 и $\chi^2 = 5,814$, $p = 0,016$, df = 1, f = 0,01322, $p < 0,05$ соответственно). Обнаружение при микробиологическом обследовании грибов рода *Candida* у больных с МВ и первичным иммунодефицитом объясняется особенностью этиотропной и симптоматической терапии, а именно – длительным использованием ингаляционных антибиотиков и длительными курсами системных глюкокортикостероидов у обследуемых детей с иммунодефицитами (в связи с сопутствующими заболеваниями).

В зависимости от длительности обнаружения инфекционного агента в дыхательных путях различают персистирующую инфекцию (то есть обнаружение возбудителя до 6 месяцев) и хронический высев (обнаружение микробного агента более 3 раз в течение 6 месяцев). Далее была проанализирована длительность идентификации возбудителей в дыхательных путях у пациентов основной группы (табл. 19).

Таблица 18 – Вариабельность микробиоты дыхательных путей у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Высев	Хронический бронхит (n = 30)	Муковисци- доз (n = 34)	Пороки раз- вития лег- ких (n = 10)	Первичные иммуноде- фициты (n = 12)	Облитери- рующий бронхио- лит (n = 12)
Staphylococcus aureus (n = 52)	n = 18 (34,8 %)	n = 20 (38,4 %)	n = 4 (7,6 %)	n = 0 (0 %)	n = 10 (19,2 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,836$, $p_1 = 0,361$, df = 1	$\chi^2 = 0,694$, $p_1 = 0,405$, df = 1	$\chi^2 = 0,291$, $p_1 = 0,590$, df = 1, f = 0,50843, $p_1 > 0,05$	–	f = 0,03139, $p_1 < 0,05$
Streptococcus pneumoniae (n = 56)	n = 18 (32,4 %)	n = 16 (28,5 %)	n = 10 (17,8 %)	n = 10 (17,8 %)	n = 2 (3,5 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,144$, $p_2 = 0,705$, df = 1	$\chi^2 = 2,162$, $p_2 = 0,142$, df = 1	–	$\chi^2 = 3,830$, $p_2 = 0,051$, df = 1	$\chi^2 = 7,361$, $p_2 = 0,003$, df = 1, f = 0,00379, $p_2 < 0,05$
Pseudomonas aeruginosa (n = 18)	n = 4 (22,3 %)	n = 12 (66,6 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (11,1 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 0,327$, $p_3 = 0,568$, df = 1, f = 0,57254, $p_3 > 0,05$	$\chi^2 = 8,295$, $p_3 = 0,004$, df = 1	–	$\chi^2 = 0,055$, $p_3 = 0,814$, df = 1, f = 1,0000, $p_3 > 0,05$	–
Burkholderia cepacia (n = 4)	n = 0 (0 %)	n = 4 (100 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)
Candida Albi- cans (n = 22)	n = 4 (18,2 %)	n = 14 (63,6 %)	n = 0 (0 %)	n = 4 (18,2 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	$\chi^2 = 1,378$, $p_4 = 0,241$, df = 1, f = 0,19372, $p_4 > 0,05$	$\chi^2 = 8,906$, $p_4 = 0,003$, df = 1	–	$\chi^2 = .0354$, $p_4 = 0,552$, df = 1, f = 0,45848 $p_4 > 0,05$	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с Staphylococcus aureus; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с Streptococcus pneumoniae; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с Pseudomonas aeruginosa; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различной нозологией ХЗЛ с Candida Albicans.

Таблица 19 – Длительность хронической инфекции у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Заболевания	Длительность		χ^2 ; p
	Персистирующая (n = 46)	Хроническая (n = 52)	
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 26 (62, 0 %)	n = 16 (38, 0 %)	$\chi^2 = 6,610$, $p_1 = 0,011$, df = 1
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 20 (35, 8 %)	n = 36 (64, 2 %)	
Нозологические формы			
Хронический бронхит (n = 30)	n = 14 (46,7 %)	n = 16 (53,3 %)	$\chi^2 = 0,001$, $p_2 = 0,972$, df = 1
Муковисцидоз (n = 34)	n = 10 (29,5 %)	n = 24 (70,5 %)	$\chi^2 = 6,421$, $p_3 = 0,012$, df = 1
Пороки развития легких (n = 10)	n = 6 (60,0 %)	n = 4 (40,0 %)	$\chi^2 = 0,291$, $p_4 = 0,590$, df = 1, f = 0,50843, $p_4 > 0,05$
Первичные иммунодефи- циты (n = 12)	n = 4 (33,4 %)	n = 8 (66,6 %)	$\chi^2 = 0,489$, $p_5 = 0,485$, df = 1, f = 0,36825, $p_5 > 0,05$
Облитерирующий бронхио- лит (n = 12)	n = 12 (100 %)	n = 0 (0 %)	—

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХБ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_4 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ВПРЛ; p_5 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ПИД.

Как следует из данных, приведенных в таблице 19, у детей второй группы статистически значимо чаще встречался хронический высеv возбудителя в микробиоте дыхательных путей ($\chi^2 = 6,610$, $p_1 = 0,011$, df = 1), основу составили пациенты с МВ и первичными иммунодефицитами (7,06 и 66,7 % соответственно). У детей с заболеваниями, сформированными на первоначально здоровом легком, хроническое носительство наблюдалось лишь у 38,1 % пациентов.

Согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями легких от 2011 г., определение функциональных показателей по данным спирометрии является золотым стандартом, отражающим функцию легких. Учиты-

вая возрастной состав обследуемой когорты, исследование проводили двумя способами, а именно – детям младшего возраста (до 5 лет) назначалось проведение бронхофонограммы, старше 5 лет (когда становится возможным проведение адекватных дыхательных паттернов) – спирометрия. Основными анализируемыми показателями в данном исследовании явились ОФВ1 и ФЖЕЛ. В зависимости от их динамики результаты интерпретировали как рестриктивные, обструктивные или смешанные.

При проведении бронхофонограммы наблюдались изменения проходимости как изолированно нижних дыхательных путей, так и смешанные нарушения средних и нижних отделов (табл. 20).

Таблица 20 – Уровень поражения дыхательных путей по результатам бронхофонограммы у детей с ХЗЛ

Заболевания	Уровень		χ^2 ; p
	Средний и нижний (n = 28)	Нижний (n = 8)	
Первичные ХЗЛ (n = 18)	n = 10 (55,6 %)	n = 8 (44,4 %)	$\chi^2 = 7,875$, p = 0,006, df = 1
Вторичные ХЗЛ (n = 18)	n = 18 (100 %)	n = 0 (0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ.

Согласно полученным данным, у детей обеих групп преобладали тотальные изменения бронхиального дерева, в то же время при вторичных ХЗЛ количество таких пациентов было больше, а именно – 55,6 и 100,0 % в первой и второй группах соответственно.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии, как и у детей младшего возраста, у пациентов обеих групп статистически значимо отмечались изменения смешанного характера (обструктивно-рестриктивные): при первичных ХЗЛ – у 32 (100,0 %) больных, у 46 (92,0 %) детей второй группы. Подобная тенденция имеет место и при изолированном анализе по нозологическим формам (табл. 21).

Таблица 21– Характер изменения ФВД по результатам спирографии у детей с ХЗЛ

Заболевания	Характер изменений		χ^2 ; p
	Обструктивный (n = 4)	Смешанный (n = 78)	
Первичные ХЗЛ (n = 32)	n = 0 (0 %)	n = 32 (100 %)	$\chi^2 = 1,243$, p = 0,265, df = 1
Вторичные ХЗЛ (n = 50)	n = 4 (8,0 %)	n = 46 (92,0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ.

Таблица 22 – Степень выраженности нарушений ФВД при спирограмме у детей с ХЗЛ

Заболевания	Степень выраженности			χ^2 ; p
	Легкая	Средняя	Выраженная	
По данным ОФВ				
Первичные ХЗЛ (n = 28)	10 (35,7 %)	14 (50,0 %)	4 (14,3 %)	$\chi^2 = 8,591$, p ₁ = 0,014, df = 2
Вторичные ХЗЛ (n = 38)	6 (15,8 %)	14 (36,8 %)	18 (47,4 %)	
По данным ФЖЕЛ				
Первичные ХЗЛ (n = 28)	8 (28,6 %)	20 (71,4 %)	0 (%)	$\chi^2 = 18,919$, p ₂ < 0,001, df = 2
Вторичные ХЗЛ (n = 38)	8 (21,1 %)	12 (31,6 %)	18 (47,3 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ по ОФВ; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ по ФЖЕЛ.

Согласно классификации, проведено ранжирование изменений скоростных показателей по данным спирограммы на легкие (до 80 % от нормы), умеренные (60–80 % от нормы) и тяжелые (ниже 60 % от нормы). У детей первой группы преобладали изменения легкой и средней степени, в то время как у пациентов второй группы, а именно – с наследственными заболеваниями, у большинства больных регистрировались низкие скоростные значения (по данным ОФВ, $\chi^2 = 8,591$, p₁ = 0,014, df = 2; по данным ФЖЕЛ, $\chi^2 = 18,919$, p₂ < 0,001, df = 2) (табл. 22).

При изучении компьютерной томограммы (КТ) легких у обследуемых детей получены достоверные различия, которые ассоциированы с патогенетическими механизмами и особенностями течения каждой нозологической формы. Так, при МВ

статистически значимо чаще наблюдалось развитие бронхоэктазов и распространенного пневмофиброза, при ХБ – распространенного пневмофиброза, при ОБ – формирование воздушных ловушек (табл. 23).

Таблица 23 – Изменения на КТ органов грудной клетки при различных нозологических формах ХЗЛ у детей

Нозологические формы	Бронхоэктазы	Фиброз	Воздушные ловушки
Хронический бронхит (n = 30)	n = 12 (26,2 %)	n = 28 (60,8 %)	n = 6 (13,0 %)
Муковисцидоз (n = 34)	n = 16 (28,5 %)	n = 60,7 (100 %)	n = 6 (10,8 %)
Пороки развития легких (n = 10)	n = 2 (25,0 %)	n = 6 (75,0 %)	n = 0 (0 %)
Первичные иммунодефициты (n = 12)	n = 4 (25,0 %)	n = 12 (75,0 %)	n = 0 (0 %)
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 0 (0 %)	n = 8 (40,0 %)	n = 12 (60,0 %)
Статистическая достоверность			
χ^2 ; p	$\chi^2 = 10,005$, $p_1 = 0,041$, df = 4	$\chi^2 = 22,332$, $p_2 < 0,001$, df = 4	$\chi^2 = 13,023$, $p_3 = 0,012$, df = 4

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и бронхоэктазами; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и фиброзом; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и воздушными ловушками.

Учитывая влияние витамина D на фосфорно-кальциевый обмен, костную плотность и ремоделирование костной ткани, проанализировали частоту и характер переломов, встречающихся в анамнезе у обследуемых пациентов (табл. 24).

Согласно результатам, представленным в таблице 24, лидируют по количеству переломов трубчатых костей и тел позвонков пациенты из первой группы, однако статистически значимые различия со второй группой выявлены исключительно при переломе трубчатых костей $\chi^2 = 4,168$, $p_1 = 0,042$, df = 1, f = 0,03811, $p_1 < 0,05$ (23,8 и 7,1 % соответственно).

Видимо, подобная тенденция может быть ассоциирована с характером получаемой терапии, что будет проанализировано далее, а также с более высоким уровнем социализации пациентов с первичными ХЗЛ.

Таблица 24 – Наличие патологии костной системы у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Заболевания	Пере- ломы трубча- тых ко- стей (n = 14)	χ^2 ; p	Дефор- мация позвон- ков (n = 20)	χ^2 ; p	Компрес- сионный перелом позво- ночника (n = 4)	χ^2 ; p
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 10 (23,8 %)	$\chi^2 = 4,168$, p ₁ = 0,042, df = 1, f = 0,03811, p ₁ < 0,05	n = 10 (23,8 %)	$\chi^2 = 0,524$, p ₂ = 0,470, df = 1	n = 2 (4,8 %)	$\chi^2 = 0,049$, p ₃ = 0,826, df = 1, f = 1,0000, p ₃ > 0,05
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 4 (7,1 %)		n = 10 (17,9 %)		n = 2 (3,6 %)	
Нозологические формы						
Хронический бронхит (n = 30)	n = 8 (57,1 %)	$\chi^2 = 4,053$, p ₁ = 0,045, df = 1	n = 8, (40,0 %)	$\chi^2 = 0,561$, p ₂ = 0,454, df = 1	n = 2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,093$, p ₃ = 0,761, df = 1, f = 0,58379, p ₃ > 0,05
Муковисцидоз (n = 34)	n = 0 (0 %)	–	n = 4 (20,0 %)	f = 0,18737, p > 0,05	n = 0 (0 %)	–
Пороки разви- тия легких (n = 10)	n = 0 (0 %)	–	n = 2 (10,0 %)	f = 1,0000, p > 0,05	n = 0 (0 %)	–
Первичные им- мунодефициты (n = 12)	n = 4 (28,5 %)	f = 0,06652, p > 0,05	n = 4 (20,0 %)	f = 0,25824, p > 0,05	n = 2 (50,0 %)	f = 0,07216, p ₃ > 0,05
Облитерирую- щий бронхио- лит (n = 12)	n = 2 (14,2 %)	f = 0,67988, p > 0,05	n = 2 (10,0 %)	f = 1,0000, p > 0,05	n = 0 (0 %)	–

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и переломами трубчатых костей; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и деформацией позвонков; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и компрессионным переломом позвоночника.

В связи с различными вариантами этиопатогенетических механизмов формирования первичных и вторичных ХЗЛ, а также отдельных нозологических групп пациенты получали дифференцированное лечение, включающее в себя длительный прием антибактериальных препаратов и/или глюкокортикостероидов (табл. 25).

Таблица 25 – Особенности терапии у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Заболевания	Медикаментозная терапия			
	Системные глюкокортико- стероиды (n = 14)	Ингаляционные глюкокортикостеро- иды (n = 38)	Фторхинолоны (n = 18)	Антиконвуль- санты (n = 4)
Первичные ХЗЛ (n = 42)	n = 4 (10, 0 %)	n = 28 (70,0%)	n = 6 (15, 0 %)	n = 2 (5,0 %)
Вторичные ХЗЛ (n = 56)	n = 10 (29,4 %)	n = 10 (29,4 %)	n = 12 (35, 2 %)	n = 2 (6,0 %)
χ^2 ; p	f = 0,38323, p ₁ > 0,05	χ^2 = 24,085, p ₂ < 0,001, df = 1	χ^2 = 0,410, p ₃ = 0,523, df = 1	f = 1,0000, p ₄ > 0,05
Нозологические формы				
Хронический брон- хит (n = 30)	n = 0 (0 %)	n = 16 (66,6 %)	n = 6 (25,0 %)	n = 2 (8,4 %)
χ^2 ; p	–	χ^2 = 3,860, p ₂ = 0,050, df = 1	χ^2 = 0, p ₃ = 0,996, df = 1	f = 0,58379, p ₄ > 0,05
Муковисцидоз (n = 34)	n = 6 (37,5 %)	n = 4 (25,0 %)	n = 6 (37,5 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	χ^2 = 0,152, p ₁ = 0,697, df = 1	f = 0,00006, p ₂ < 0,05	χ^2 = 0,020, p ₃ = 0,889, df = 1	–
Пороки развития лег- ких (n = 10)	n = 2 (50,0 %)	n = 2 (50,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	f = 0,63201, p ₁ > 0,05	f = 0,30779, p ₂ > 0,05	–	–
Первичные иммуно- дефициты (n = 12)	n = 2 (10,0 %)	n = 4 (20,0 %)	n = 12 (60,0 %)	n = 2 (10,0 %)
χ^2 ; p	f = 0,67899, p ₁ > 0,05	f = 0,76136, p ₂ < 0,05	–	f = 0,07216, p ₄ > 0,05
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)	n = 4 (25, 0 %)	n = 12 (75, 0 %)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)
χ^2 ; p	f = 0,06652, p ₁ > 0,05	–	–	–

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и применением СГКС; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и применением ИГКС; p₃ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и применением фторхинолонов; p₄ – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с различными формами ХЗЛ и применением антиконвульсантов.

С противовоспалительной целью в комплекс терапии включали системные и ингаляционные глюкокортикостероиды. Согласно полученным результатам статистически значимо чаще ингаляционные глюкокортикостероиды применялись у пациентов с поражениями легких, сформированными на первоначально здоровом органе.

Лидирующую позицию занимают дети с ОБ и ХБ. Длительное использование ингаляционных глюкокортикостероидов с противовоспалительной целью у данной категории пациентов обусловлено сохраняющимся персистирующим обструктивным синдромом. Пациенты с ОБ получали ингаляционные глюкокортикостероиды в качестве основной базисной терапии, соответствующей данной нозологической форме.

При вторичных ХЗЛ, в частности МВ, ИГКС применялись статистически значимо реже, что обусловлено хроническим бактериальным воспалением и отсутствием доказательной базы об использовании данной группы препаратов с противовоспалительной целью у детей с представленным генетическим заболеванием [63]. Назначение данной группы препаратов больным с МВ было показано только при наличии сопутствующего заболевания – БА.

По частоте назначений системных гормонов достоверных различий между первой и второй группами выявлено не было – $n = 4$ (9,5 %) и $n = 10$ (17,9 %) соответственно ($f = 0,38323$, $p_1 > 0,05$).

Длительный прием фторхинолонов был применен у больных с первичными иммунодефицитами, так как данная группа препаратов является составляющей частью базисной терапии у этой категории больных.

При анализе длительности использования глюкокортикостероидных препаратов статистически значимых различий между группами не выявлено $\chi^2 = 1,750$, $p_1 = 0,417$, $df = 2$ (табл. 26).

Таблица 26 – Длительность использования системных глюкокортикостероидов у детей с ХЗЛ

Заболевания	Длительность использования			χ^2 ; p
	До месяца (n = 4)	1–6 месяцев (n = 2)	Более 6 месяцев (n = 8)	
Первичные ХЗЛ (n = 4)	n = 2 (50,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (50,0 %)	$\chi^2 = 1,750$, $p_1 = 0,417$, df = 2
Вторичные ХЗЛ (n = 10)	n = 2 (20,0 %)	n = 2 (20,0 %)	n = 6 (60,0 %)	
Нозологические формы				
Хронический бронхит (n = 0)	–	–	–	–
Муковисцидоз (n = 6)	n = 2 (33,3 %)	n = 2 (33,3 %)	n = 2 (33,3 %)	$\chi^2 = 3,792$, $p_2 = 0,151$, df = 2
Пороки развития легких (n = 2)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (100 %)	–
Первичные иммунодефициты (n = 2)	n = 0 (0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (100 %)	–
Облитерирующий бронхио- лит (n = 4)	n = 2 (50,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 2 (50,0 %)	$\chi^2 = 1,750$, $p_3 = 0,417$, df = 2

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с МВ; p_3 – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с облитерирующим бронхиолитом.

В то же время пациенты первой группы занимают лидирующую позицию по длительному использованию ингаляционных гормонов $\chi^2 = 8,631$, $p_1 = 0,004$, df = 1, $f = 0,03811$, $p_1 < 0,05$. Длительность назначения препаратов обусловлена нозологическими формами, входящими в данную группу и является отражением стандартизированных подходов к терапии данных заболеваний (табл. 27).

Таблица 27 – Длительность использования ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с ХЗЛ

Заболевания	Длительность использования ингаляционных глюкокортикостероидов		χ^2 ; p
	1–6 месяцев (n = 4)	Более 6 месяцев (n = 34)	
Первичные ХЗЛ (n = 28)	n = 0 (0 %)	n = 28 (100 %)	χ^2 8,631, p = 0,004, df = 1, f = 0,00284, p < 0,05
Вторичные ХЗЛ (n = 10)	n = 4 (40,0 %)	n = 6 (60,0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ.

Проведен анализ влияния длительности использования глюкокортикостероидов на количество переломов у пациентов первой и второй групп (табл. 28).

Таблица 28 – Длительность использования глюкокортикостероидов у детей с ХЗЛ, имеющих в анамнезе нарушения со стороны костной системы

Длительность применения системных глюкокортикостероидов			
Длительность терапии	Переломы трубчатых костей (n = 14)	Деформация позвонков (n = 20)	Компрессионный перелом позвоночника (n = 4)
До месяца (n = 4)	0	0	0
1–6 месяцев (n = 2)	0	n = 2 (100 %)	0
Более 6 месяцев (n = 8)	n = 2 (20,0 %)	n = 6 (60,0 %)	n = 2 (20,0 %)
Длительность применения ингаляционных глюкокортикостероидов			
1–6 месяцев (n = 4)	0	n = 2 (100 %)	0
Более 6 месяцев (n = 34)	n = 10 (41,6 %)	n = 10 (41,6 %)	n = 4 (16,8 %)

Согласно результатам, повышался риск развития переломов трубчатых костей, деформаций позвонков, а также компрессионных переломов тел позвонков у пациентов, получающих терапию глюкокортикостероидами, как ингаляционными, так и системными, более 6 месяцев. Полученные результаты совпадают с литературными данными.

Анализ фенотипической характеристики с первичными и вторичными ХЗЛ привел к выводу о том, что несмотря на имеющийся генетический дефект или по-

рок развития, а также доказанный более агрессивный характер микробиоты дыхательных путей (превалирование смешанной и грам– флоры) и более низкие функциональные показатели, кратность и тяжесть обострений у пациентов с вторичными ХЗЛ достоверно ниже, чем при первичных. Видимо, это связано с более низкой социализацией, наличием и систематическим приемом препаратов, составляющих базисную терапию, а также высокой настороженностью родителей по отношению к первым симптомам обострения и своевременным обращением за медицинской помощью.

Все пациенты получали различный по длительности спектр базисной терапии, который согласуется с этиопатогенетическими механизмами каждой нозологической формы. В то же время доказано, что длительное применение кортикостероидов, как ингаляционных, так и системных, приводит к повышению риска развития переломов трубчатых костей и тел позвонков.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ВИТАМИНА D НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Одним из перспективных кандидатов в регулировании процессов воспаления при хронических заболеваниях респираторного тракта является витамин D3 за счет мультифакториального влияния на систему воспаления. Согласно дизайну исследования, были проанализированы ассоциации VD-статуса и особенности клинического течения первичных и вторичных ХЗЛ, а также конкретизированы значения VD в сыворотке крови у здоровых детей Астраханской области для сравнительной характеристики с основной когортой. Руководствуясь национальной программой «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ» 2018 г., дефицит VD определяли как концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл, недостаточность – от 20 до 30 нг/мл, адекватные уровни – 30–100 нг/мл. Диапазон ширины статистического распределения уровня сывороточного кальцидиола соответствовал нормальному.

VD-статус у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и в группе контроля выглядел следующим образом (табл. 29).

Таблица 29 – Сравнительная характеристика детей основных и контрольной групп по VD-статусу

Уровень витамина D3 в сыворотке	Группа контроля (n = 93)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг/мл	21 (22,6 %)	8 (19,05 %)	36 (64,3 %) OR–6,579 (ДИ 3,321–13,035)	$\chi^2 = 32,646$, df = 2, p < 0,001
Недостаточность 20–30 нг/мл	12 (12,9 %)	26 (61,9 %) OR–8,464 (ДИ 3,955–18,110)	12 (21,4 %)	$\chi^2 = 36,875$, df = 2, p < 0,001
Референтные значения > 30 нг/мл	60 (64,5 %) OR–9,318 (ДИ 4,704–18,460)	8 (19,05 %)	8 (14,3 %)	$\chi^2 = 46,480$, df = 2, p < 0,001

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и группой контроля.

Согласно полученным результатам (табл. 30–31), во второй группе, а именно – у пациентов с менделирующими заболеваниями, статистически значимо чаще определяли дефицит VD по сравнению с контрольной группой и с уровнем VD у пациентов первой группы ($\chi^2 = 32,646$, $df = 2$, $p < 0,001$, OR = 6,579, ДИ 3,321–13,035).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика обследуемых по VD-статусу между группой контроля и первичными ХЗЛ

Уровень витамина D3 в сыворотке	Группа контроля (n = 93)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг\мл	21 (22,6 %)	8 (19,05 %)	$\chi^2 = 0,214$, $df = 1$, $p = 0,644$
Недостаточность 20–30 нг\мл	12 (12,9 %)	26 (61,9 %) OR–10,969 (ДИ 4,599–26,159)	$\chi^2 = 34,350$, $df = 1$, $p < 0,001$
Референтные значения > 30 нг\мл	60 (64,5 %) OR–7,727 (ДИ 3,207–18,621)	8 (19,05 %)	$\chi^2 = 23,928$, $df = 1$, $p < 0,001$

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с первичными ХЗЛ и группой контроля.

Таблица 31 – Сравнительная характеристика обследуемых пациентов группы контроля и первой группы по VD-статусу

Уровень витамина D3 в сыворотке	Группа контроля (n = 93)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	Статистическая значимость
Дефицит < 20 нг\мл	21 (22,6 %)	36 (64,3 %) OR–6,171 (ДИ 2,970–12,825)	$\chi^2 = 25,268$, $df = 1$, $p < 0,001$
Недостаточность 20–30 нг\мл	12 (12,9 %)	12 (21,4 %)	$\chi^2 = 1,880$, $df = 1$, $p = 0,171$
Референтные значения > 30 нг\мл	60 (64,5 %) OR–10,909 (ДИ 4,613–25,796)	8 (14,3 %)	$\chi^2 = 35,546$, $df = 1$, $p < 0,001$

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с вторичными ХЗЛ и группой контроля.

Статистически значимое превалирование дефицита VD у пациентов с наследственными заболеваниями относительно первой группы ($\chi^2 = 32,646$, $df = 2$, $p < 0,001$) связано с основными этиологически значимыми генетическими дефектами, обуславливающими нарушение обмена VD. При анализе показателей у больных первой группы чаще отмечалась недостаточность VD ($\chi^2 = 35,546$, $df = 1$, $p < 0,001$), что, вероятно, ассоциировано с отсутствием генетически детерминированных изменений, приводящих к хроническому воспалению, с одной стороны, и синдрому мальабсорбции, с другой, которые наблюдались у пациентов со вторичными ХЗЛ.

Согласно полученным результатам, более чем у 60 % детей контрольной группы были выявлены референтные значения VD, однако в 35 % случаев отмечалось снижение уровня VD различной степени, а именно – дефицит (22,6 %) и недостаточность витамина D (12,9 %). Данные исследования отображают неблагоприятную ситуацию гиповитаминоза D у детей в Астраханской области как части глобальной медико-социальной проблемы D-дефицита мирового масштаба.

Распределение по гендерному признаку в зависимости от уровня VD в изучаемых группах представлено в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика уровня витамина D между обследованными группами по возрасту

Уровень витамина D3 в сыворотке	Группа контроля (n = 93)		Первичные ХЗЛ (n = 42)		Вторичные ХЗЛ (n = 56)	
	Пол пациентов		Пол пациентов		Пол пациентов	
	Маль- чики	Девочки	Маль- чики	Девочки	Мальчики	Де- вочки
Дефицит < 20 нг/мл	8 (8,6 %)	13 (14,0 %)	6 (14,3 %)	2 (4,8 %)	20 (35,7 %)	16 (28,6 %)
Недостаточность 20–30 нг/мл	7 (7,5 %)	5 (5,4 %)	12 (28,6 %)	14 (33,3 %)	4 (7,1 %)	8 (14,2 %)
Референтные значе- ния > 30 нг/мл	31 (33,3 %)	29 (31,2 %)	6 (14,3 %)	2 (4,8 %)	4 (7,1 %)	4 (7,1 %)
Статистическая достоверность	$\chi^2 = 1,580$, $df = 2$, $p = 0,454$		$\chi^2 = 3,365$, $df = 2$, $p = 0,186$		$\chi^2 = 1,778$, $df = 2$, $p = 0,412$	

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и группой контроля.

При сравнительном анализе уровня VD в сыворотке крови в популяции обследуемых пациентов и детей контрольной группы по гендерному признаку достоверных различий выявлено не было ($\chi^2 = 1,580$, $p = 0,484$, $df = 2$).

Изменение значений VD в зависимости от возраста у обследованных больных и группы контроля выглядело следующим образом (табл. 33).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика уровня витамина D в сыворотке крови основной и группы контроля в возрастном аспекте

Уровень витамина в D3 сыворотке	Группа контроля (n = 93)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	Статистическая значимость <u>Критерий ANOVA</u>
До 3 лет	18,27 ± 1,15 (n = 23)	17,3 ± 0 (n = 2)	19,08 ± 2,50 (n = 10)	$F_{эмп.} = 0,1025$ $p = 0,398$
3–7 лет	27,0 ± 1,13 (n = 24)	22,68 ± 0,42 (n = 20)	24,31 ± 2,67 (n = 16)	$F_{эмп.} = 2,5481$ $p = 0,087$
7–11 лет	36,21 ± 0,56 (n = 23)	23,0 ± 2,64 (n = 10)	15,39 ± 2,3 (n = 14)	$F_{эмп.} = 93,6948$ $p < 0,01$
Старше 12 лет	34,43 ± 1,62 (n = 23)	29,62 ± 2,30 (n = 10)	12,51 ± 1,30 (n = 16)	$F_{эмп.} = 114,225$ $p < 0,01$

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и группой контроля.

При статистическом анализе между группами были выявлены статистически значимые различия у детей младшего школьного возраста и подростков ($F_{эмп.} = 2,5481$, $p = 0,087$ и $F_{эмп.} = 114,225$, $p < 0,01$ соответственно) (табл. 33).

При парном сравнении уровня VD в возрастном аспекте определяли статистически значимые различия у детей дошкольного возраста между группой контроля и первичными ХЗЛ, например, выявлено уменьшение показателей в первой группе ($t = 3,58$; $p = 0,000892$). В то время как у детей младшего и старшего школьного возраста статистическая достоверность обнаружена между первой и контрольной группой, второй и контрольной группой, а также между первой и второй группами ($t = 4,89$, $p = 0,000031$, $t = 8,80$, $p < 0,01$, $t = 8,80$, $p < 0,01$, $t = 2,17$, $p = 0,041333$ соответственно).

Наиболее выраженные различия показателей уровня VD определяли между контрольной группой и наследственными заболеваниями легких у детей в младшем

и старшем школьном возрасте (табл. 31), а именно – дефицит VD выявлен у детей со вторичными ХЗЛ, в то время как референтные значения определяли в контрольной группе.

Таблица 34 – Сравнительная характеристика уровня витамина D между обследованными группами по возрасту

Уровень витамина D3 в сыворотке	1	2	3	Статистическая значимость
	Группа контроля (n = 93)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	
До 3 лет	18,27 ± 1,15 (n = 23)	17,3 ± 0,0 (n = 2)	19,08 ± 2,50 (n = 10)	<u>t-Стьюдента:</u> 1–2: t = 0,84, p = 0,408439, 1–3: t = 0,07, p = 0,945412, 2–3: t = 0,31, p = 0,762148
3–7 лет	27,0 ± 1,13 (n = 24)	22,68 ± 0,42 (n = 20)	24,31 ± 2,67 (n = 16)	<u>t-Стьюдента:</u> 1–2: t = 3,58, p = 0,000892, 1–3: t = 0,93, p = 0,359515, 2–3: t = 0,60, p = 0,550584
7–11 лет	36,21 ± 0,56 (n = 23)	23,0 ± 2,64 (n = 10)	15,39 ± 2,3 (n = 14)	<u>t-Стьюдента:</u> 1–2: t = 4,89, p = 0,000031, 1–3: t = 8,80, p < 0,01, 2–3: t = 2,17, p = 0,041333
Старше 12 лет	34,43 ± 1,62 (n = 23)	29,62 ± 2,30 (n = 10)	12,51 ± 1,30 (n = 16)	<u>t-Стьюдента:</u> 1–2: t = 1,78, p = 0,085295, 1–3: t = 11,38, p < 0,01, 2–3: t = 6,47, p < 0,01

Примечание: p – по исследуемому показателю у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ и группой контроля.

У детей первой группы регистрировали недостаточность сывороточного уровня VD по сравнению с группой контроля во всех возрастных периодах, начиная с дошкольного возраста. При этом наблюдается уверенный тренд повышения

показателей VD до пороговых нормативных значений у подростков, что связано с расширением социализации детей.

Статистически значимые различия по VD-статусу, начиная со школьного возраста, определяются между пациентами первой и второй групп: у больных с первичными ХЗЛ значения соответствовали недостаточности VD, тогда как у детей второй группы регистрировали дефицитные значения ($t = 6,47$, $p < 0,01$).

Показатели уровня VD в сыворотке в зависимости от кратности бронхолегочных обострений у пациентов с ХЗЛ представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Частота бронхолегочных обострений у детей с ХЗЛ в зависимости от показателей VD

Уровень витамина D3 в сыворотке	Частота обострений			χ^2 ; p
	1–2 (n = 32)	3–4 (n = 34)	Больше 4 (n = 32)	
Дефицит < 20 нг/мл	16 (36,4 %)	10 (22,7 %)	18 (40,9 %)	$\chi^2 = 5,299$, df = 2, p = 0,071
Недостаточность 20–30 нг/мл	6 (15,9 %)	22 (57,8 %) OR–5,500 (ДИ 2,230–13,565)	10 (26,3 %)	$\chi^2 = 15,799$, df = 2, p < 0,001
Референтные значения > 30 нг/мл	10 (62,5 %) OR–4,545 (ДИ 1,477–13,85)	2 (12,5 %)	4 (25 %)	$\chi^2 = 8,275$, df = 2, p = 0,016

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы у пациентов с ХЗЛ.

При сравнительном анализе частоты бронхолегочных обострений у детей с ХЗЛ было выявлено, что при недостаточности VD чаще регистрировали кратность нарастания выраженности клинических проявлений до 3–4 раза в год ($\chi^2 = 15,799$, df = 2, $p < 0,001$; OR–5,500, ДИ 2,230–13,565), в то время как при референтных значениях – не более 2 раз в год ($\chi^2 = 8,275$, df = 2, $p = 0,016$; OR–4,545, ДИ 1,477–13,85). Несмотря на то, что при дефиците VD у 40,9 % детей кратность обострения превышала 4 раза в год, статистическая значимость не достигнута ($\chi^2 = 5,299$, df = 2, $p = 0,071$).

В таблице 36 представлено статистическое исследование показателей VD в зависимости от степени тяжести бронхолегочных обострений у пациентов с ХЗЛ.

Таблица 36 – Степень тяжести бронхолегочных обострений у детей с ХЗЛ в зависимости от показателей VD в сыворотке крови

Уровень витамина D3 в сыворотке	Степень тяжести		χ^2 ; p
	Средняя (n = 72)	Тяжелая (n = 26)	
Дефицит < 20 нг/мл	28 (63,6 %)	16 (36,4 %), OR–2,514 (ДИ 1,001–6,317)	$\chi^2 = 3,961$, df = 1, p = 0,047
Недостаточность 20–30 нг/мл	30 (78,9 %)	8 (21,1 %)	$\chi^2 = 0,956$, df = 1, p = 0,329
Референтные значения > 30 нг/мл	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)	$\chi^2 = 1,931$, df = 1, p = 0,165

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Согласно результатам статистического анализа, дефицит VD ассоциирован с риском развития тяжелых обострений ($\chi^2 = 3,961$, df = 1, p = 0,047, OR–2,514, ДИ 1,001–6,317). Результаты данной работы подтверждают мнение многих исследователей о непосредственном участии активных метаболитов VD в регулировании процессов воспаления.

Анализ значений VD в зависимости от степени изменения функциональных показателей по данным спирограммы у пациентов с ХЗЛ представлен в таблице 37 и на рисунках 1, 2.

Согласно анализу результатов (табл. 37 и рис. 1, 2), показатели функции легких статистически значимо коррелировали с уровнем содержания VD в сыворотке крови. Низкие параметры ФВД, а именно – ОФВ1 и ФЖЕЛ менее 60 % от должностных значений, чаще определяли у пациентов с сывороточным уровнем VD, соответствующим дефицитным значениям ($\chi^2 = 15,005$, df = 2, p < 0,001, OR–9,643, ДИ 2,748–33,824; $\chi^2 = 10,004$, df = 2, p = 0,007, OR–5,833, ДИ 1,662–20,473 соответственно).

Таблица 37 – Степень нарушений ФВД по данным спирограммы у детей с ХЗЛ в зависимости от уровня сывороточного витамина D

По ОФВ				
Уровень витамина D3 в сыворотке	Менее 60 % (n = 22)	60–80 % (n = 28)	Больше 80 % (n = 16)	χ^2 ; p
Дефицит < 20 нг\мл	18 (56,3 %) OR–9,643, (ДИ 2,748–33,824)	8 (25,0 %)	6 (18,7 %)	$\chi^2 = 15,005$, df = 2, p < 0,001
Недостаточность 20–30 нг\мл	4 (16,7 %)	14 (58,3 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 5,402$, df = 2, p = 0,068
Референтные значения > 30 нг\мл	0	6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	$\chi^2 = 5,994$, df = 2, p = 0,056
По ФЖЕЛ				
Уровень витамина D3 в сыворотке	Менее 60 % (n = 18)	60–80 % (n = 32)	Больше 80 % (n = 16)	χ^2 ; p
Дефицит < 20 нг\мл	14 (43,7 %), OR–5,833 (ДИ 1,662–20,473)	14 (43,7 %)	4 (12,6 %)	$\chi^2 = 10,004$, df = 2, p = 0,007
Недостаточность 20–30 нг\мл	2 (8,3 %)	16 (66,7 %), OR–3,250 (ДИ 1,134– 9,312)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 7,541$, df = 2, p = 0,024
Референтные значения >30 нг\мл	2 (20,0 %)	2 (20,0 %)	6 (60,0 %), OR–6,900 (ДИ 1,638– 29,070)	$\chi^2 = 8,417$, df = 2, p = 0,015

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

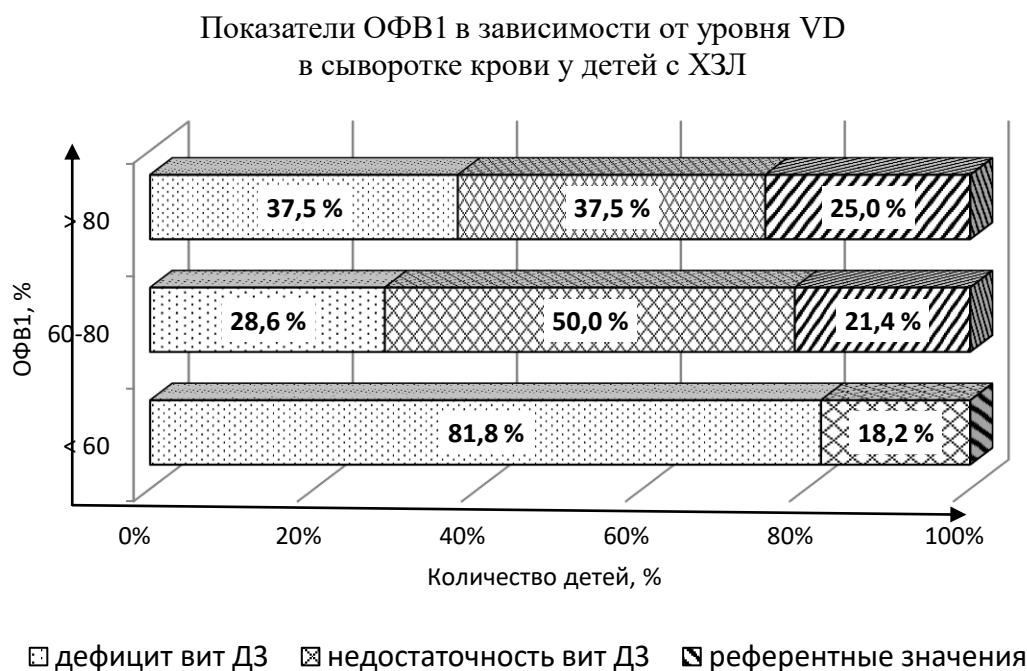


Рисунок 1 – Показатели ОФВ1 в зависимости от уровня VD в сыворотке крови

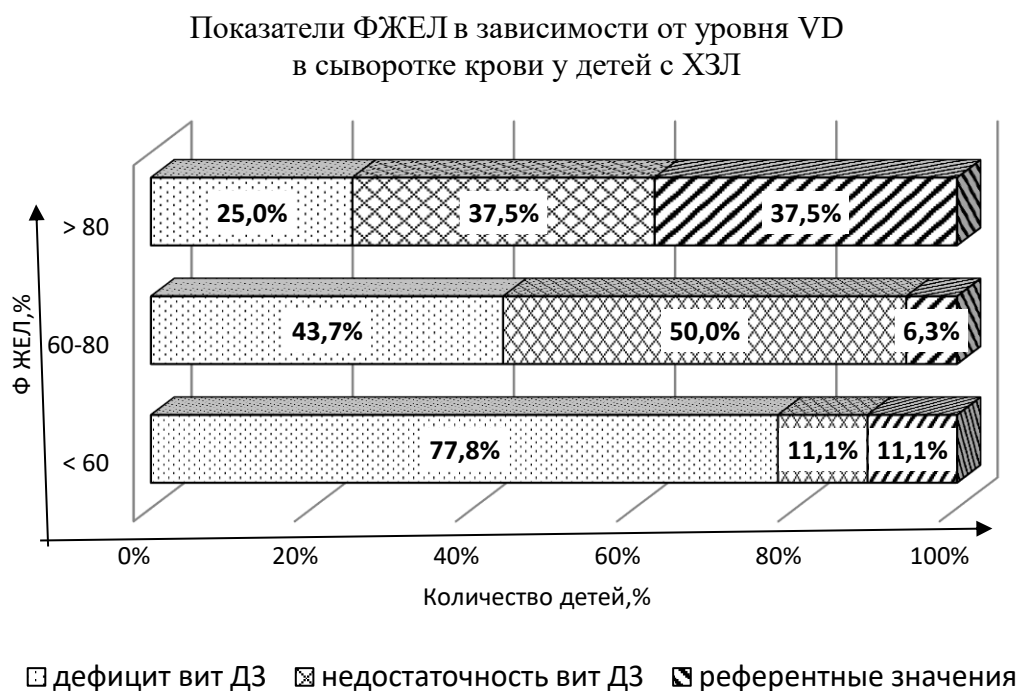


Рисунок 2 – Показатели ФЖЕЛ в зависимости от уровня VD в сыворотке крови

В процентном отношении распределение пациентов согласно VD-статусу представлено на рисунках 1, 2, где показано, что низкие показатели ОФВ1 и ФЖЕЛ отмечались при дефицитном состоянии в 81,8 и 77,8 % соответственно. Условно

нормативные значения ФЖЕЛ фиксировались при референтных показателях плазматического кальцидиола ($\chi^2 = 8,417$, $df = 2$, $p = 0,015$, OR–6,900, ДИ 1,638–29,070). Ассоциации между значениями VD в диапазоне от 20 до 30 нг/мл определялись с умеренным снижением ФЖЕЛ ($\chi^2 = 7,541$, $df = 2$, $p = 0,024$, OR–3,250, ДИ 1,134–9,312).

Таким образом, результаты данного исследования подчеркивают роль плазматического кальцидиола в структурных изменениях гладких миоцитов воздухоносных путей. Это способствует нарушению легочной функции, характеризующемуся функциональными параметрами, включающими в себя объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированную ФЖЕЛ [186].

Таблица 38 –Характер микрофлоры дыхательных путей у детей с ХЗЛ в зависимости от сывороточного уровня VD

Высев	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ;p
Грам+ (n = 74)			
Дефицит < 20 нг/мл	6 (8,1 %)	18 (24,3 %)	$\chi^2 = 10,239$, df = 2, p = 0,006
Недостаточность 20–30 нг/мл	24 (32,4 %), OR–3,429 (ДИ 1,318–8,922)	12 (16,2 %)	
Референтные значе- ния > 30 нг/мл	8 (10,8 %)	6 (8,1 %)	
Грам– (n = 8)			
Дефицит < 20 нг/мл	0	8 (100,0 %)	–
Недостаточность 20–30 нг/мл	0	0	
Референтные значе- ния >30 нг/мл	0	0	
Смешанная флора (n = 16)			
Дефицит < 20 нг/мл	2 (12,5 %)	10 (62,5 %)	–
Недостаточность 20–30 нг/мл	2 (12,5 %)	0	
Референтные значения > 30 нг/мл	0	2 (12,5 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Таблица 39 – Особенности микробиоты дыхательных путей у детей с ХЗЛ в зависимости от VD-статуса

Высев	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ;p
Staphylococcus aureus (n = 52)			
Дефицит < 20 нг/мл	6 (11,5 %)	14 (26,9 %)	$\chi^2 = 12,274$, df = 2, p = 0,003
Недостаточность 20–30 нг/мл	18 (34,6 %) OR–9,000 (ДИ 2,397–33,789)	4 (7,7 %)	
Референтные значения > 30 нг/мл	4 (7,7 %)	6 (11,5 %)	
Streptococcus pneumoniae (n = 56)			
Дефицит < 20 нг/мл	2 (3,6 %)	20 (35,7 %) OR–11,250 (ДИ 2,267–55,833)	$\chi^2 = 11,494$, df = 2, p = 0,004
Недостаточность 20–30 нг/мл	12 (21,4 %)	12 (21,4 %)	
Референтные значения > 30 нг/мл	6 (10,7 %)	4 (7,1 %)	
Pseudomonas aeruginosa (n = 18)			
Дефицит < 20 нг/мл	2 (11,1 %)	12 (66,7 %)	–
Недостаточность 20–30 нг/мл	2 (11,1 %)	0	
Референтные значения > 30 нг/мл	0	2 (11,1 %)	
Burkholderia cepacia (n = 4)			
Дефицит < 20 нг/мл	0	4 (100,0 %)	–
Недостаточность 20–30 нг/мл	0	0	
Референтные значения > 30 нг/мл	0	0	
Candida Albicans (n = 22)			
Дефицит < 20 нг/мл	0	16 (72,7 %)	–
Недостаточность 20–30 нг/мл	4 (18,2%)	0	
Референтные значения > 30 нг/мл	0	2 (9,1 %)	
Acinetobacter (n = 20)			
Дефицит < 20 нг/мл	4 (20,0 %)	8 (40,0 %)	$\chi^2 = 0,952$, df = 2, p = 0,622
Недостаточность 20–30 нг/мл	2 (10,0 %)	4 (20,0 %)	
Референтные значения > 30 нг/мл	0	2 (10,0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

В таблицах 38, 39 представлен анализ микробиоты дыхательных путей у пациентов с ХЗЛ в зависимости от уровня VD.

Согласно дизайну исследования, была проведена верификация возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), определен характер микробиоты дыхательных путей (грам+ и грам–) у обследуемой когорты в фокусе сывороточного уровня VD. Изолированная грам– флора была идентифицирована только в группе вторичных ХЗЛ. Согласно полученным результатам, смешанная микробиота, характеризующаяся наличием грам+ и грам– микроорганизмов, отмечалась при дефицитном состоянии в обеих группах, однако у пациентов с наследственными заболеваниями встречалась чаще (63,5 и 12,5 % соответственно). Подобная тенденция прослеживается и при изолированном высеве грам+ микрофлоры: пациенты второй группы остаются в лидерстве относительно первой, однако статистическая значимость невелика ($p = 0,710$). В то же время при недостаточности VD грам+ микробиоту достоверно чаще определяли в первой группе ($\chi^2 = 10,239$, $df = 2$, $p = 0,006$, OR–3,429, ДИ 1,318–8,922). Статистический анализ показал преобладание как грам+, так грам– флоры у пациентов с недостаточностью и дефицитом VD относительно референтных значений. В частности, у детей второй группы отмечалось статистически значимое преобладание дефицита VD при верификации *Streptococcus pneumoniae* ($\chi^2 = 11,494$, $df = 2$, $p = 0,004$, OR–11,250, ДИ 2,267–55,833), тогда как *Staphylococcus aureus* чаще идентифицировался при недостаточности VD у пациентов с первичными заболеваниями легких ($\chi^2 = 12,274$, $df = 2$, $p = 0,003$, OR–9,000, ДИ 2,397–33,789). Анализ достоверности в группе представителей грам– микрофлоры, а именно – для сепационной инфекции, проведен не был в связи с обнаружением данного возбудителя исключительно у пациентов второй группы в состоянии дефицита VD в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие статистического анализа, наблюдается увеличение частоты верификации синегнойной палочки по мере уменьшения значений VD в сыворотке крови как у детей первой группы, так и второй. Грибы рода *Candida* у детей с наследственными ХЗЛ обнаружены в 72,7 % при

дефиците VD и лишь 9,1 % – с референтными значениями. У больных первой группы дрожжеподобные грибы выявлены исключительно при недостаточности сывороточного VD.

Наиболее изученными функциями VD является участие в «классической» биологической регуляции, в частности в фосфорно-кальциевом метаболизме, процессах формирования скелета, ремоделирования и минерализации костей, в нарушении функционирования D-эндокринной системы (в том числе и генетически обусловленном) практически при всех типах остеопороза. Поэтому далее были проанализированы значения VD в зависимости от характера переломов у обследуемой когорты (табл. 40, рис. 3).

Согласно полученным результатам, при дефиците VD у детей с ХЗЛ переломы трубчатых костей наблюдались в 57,1 % случаев, деформации позвонков – в 60,0 % наблюдений и компрессионные переломы позвоночника у 50 % детей. Однако статистически значимых различий между группами с варьируемыми концентрациями уровня VD в сыворотке не выявлено. Видимо, данный тренд связан с недостаточным количеством пациентов для статистического анализа.

Таблица 40 – Уровень витамина D у детей с ХЗЛ в зависимости от характера переломов

Уровень витамина D3 в сыворотке	Переломы трубчатых костей (n = 14)	Деформация позвонков (n = 20)	Компрессионный перелом позвоноч- ника (n = 4)
Дефицит < 20 нг/мл	8 (57,1 %)	12 (60,0 %)	2 (50,0 %)
Недостаточность 20–30 нг/мл	2 (14,3 %)	6 (30,0 %)	2 (50,0 %)
Референтные значе- ния > 30 нг/мл	4 (28,6 %)	2 (10,0 %)	0
Статистическая до- стоверность	$\chi^2 = 4,572$, df = 2, p = 0,102	$\chi^2 = 2,392$, df = 2, p = 0,303	–

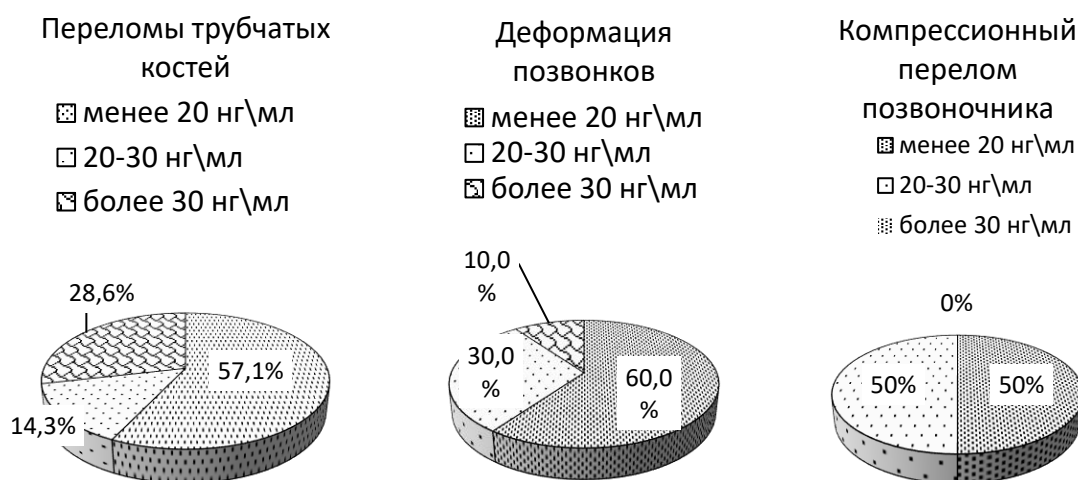


Рисунок 3 – Показатели VD в зависимости от костной патологии у детей с ХЗЛ

Проведенный анализ позволяет утверждать, что изменение показателей сыровоточного VD оказывает выраженное модифицирующее влияние на характер течения ХЗЛ у детей. При этом степень и выраженность изменений необходимо рассматривать в контексте этиологической природы недуга.

Выявлено, что этиология заболевания и степень социализации оказывают мощное моделирующее влияние на VD статус в возрастном аспекте. Так, у детей младшего и старшего школьного возраста преобладали дефицитные значения VD у обследуемых пациентов со вторичными ХЗЛ, в то время как у детей первой группы регистрировалась недостаточность VD в сыворотке крови.

В ходе работы было определено, что концентрация сыровоточного кальцидиола способна влиять на фенотипические характеристики ХЗЛ за счет геномных и негеномных механизмов регуляции хронического воспаления. Выявлена корреляция между VD-статусом, кратностью и тяжестью обострений, характером микробиоты дыхательных путей, а также функциональными показателями легких. Отмечено, что дефицит VD в сыворотке крови напрямую связан с нарастанием клинических проявлений и снижением скоростных легочных показателей, согласно инструментальным методам исследования.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необходимости назначения и мониторинга сывороточного уровня VD у пациентов ХЗЛ с динамической коррекцией дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА BSMI (283 G > A) ГЕНА VDR НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Ген VDR кодирует рецептор, связывающий витамин D3 и регулирующий активность генов минерального обмена и секрецию паращитовидного гормона, контролируя, таким образом, гомеостаз кальция и фосфора. Этот рецептор относится к семейству транс-активных регуляторных факторов транскрипции, имеет сходство между последовательностями с рецепторами стероидных и тиреоидных гормонов. Последующие мишени этого ядерного гормонального рецептора главным образом участвуют в минеральном обмене, хотя рецептор регулирует целый ряд других метаболических путей, например, тех, которые участвуют в иммунном ответе. Однонуклеотидный полиморфизм в старт-кодоне приводит к смещению инициаторного кодона на три кодона от начала. В результате альтернативного сплайсинга образуется несколько вариантов транскриптов, кодирующих различные белки. Человеческий ген, кодирующий рецептор VD локализован на хромосоме 12q12-q14 (табл. 41).

Таблица 41 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей основной и контрольной групп

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
G/G	28 (32,9 %)	12 (28,5 %)	20 (35,7 %)	$\chi^2 = 18,556$, $p_1 < 0,001$, df = 4
G/A	49 (57,6 %)	18 (42,8 %)	16 (28,5 %)	
A/A	8 (9,5 %)	12 (28,7 %)	20 (35,8 %)	
Аллели	n = 134	n = 60	n = 72	$\chi^2 = 1,490$, $p_2 = 0,475$, df = 2
G	77 (57,4 %)	30 (50,0 %)	36 (50,0 %)	
A	57 (76,6 %)	30 (50,0 %)	36 (50,0 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по аллелям.

Между основной и контрольной группой выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов G/G, G/A и A/A ($\chi^2 = 18,556$, $p < 0,001$, df = 4). Согласно представленным данным, генотип, включающий в свой состав минорный аллель A, в гомозиготном состоянии статистически значимо чаще

встречался у обследованных больных, как в первой, так и во второй группе относительно группы контроля ($\chi^2 = 7,889$, $p = 0,020$, $df = 2$ и $\chi^2 = 18,028$, $p < 0,001$, $df = 2$ соответственно. При этом в данном исследовании расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию гомозиготного минорного генотипа с развитием ХЗЛ у детей в обеих группах ($OR = 3,850$ (ДИ 1,432–10,352 и $OR = 5,347$ (ДИ 2,151–13,290) соответственно).

Распределение генотипов G/G и G/A в процентном отношении в основных группах было сопоставимо со значениями в группе контроля (табл. 42–43)

При анализе частоты встречаемости дикого аллеля G и мутантного A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в группе контроля и основных группах достоверных различий не найдено ($\chi^2 = 1,490$, $p = 0,475$, $df = 2$).

Таблица 42 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у первой группы и контрольной групп

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	χ^2 ; p
G/G	28 (32,9 %)	12 (28,5 %)	$\chi^2 = 7,889$, $p_1 = 0,020$, $df = 2$
G/A	49 (57,6 %)	18 (42,8%)	
A/A	8 (9,5 %)	12 (60,0 %) $OR = 3,850$ (ДИ 1,432–10,352)	
Аллели	n = 134	n = 60	
G	77 (57,4 %)	30 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,933$, $p_2 = 0,335$, $df = 1$
A	57 (76,6%)	30 (50,0 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным ХЗЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным ХЗЛ и контрольной группой по аллелям.

Таблица 43 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей основной и контрольной групп

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
G/G	58,4 (32,9 %)	41,6 (35,7 %)	$\chi^2 = 18,028$, $p_1 < 0,001$, $df = 2$
G/A	75,4 (57,6 %)	24,6 (28,6 %)	
A/A	8 (28,6 %)	20 (71,4 %), $OR = 5,347$, (ДИ 2,151–13,290)	
Аллели	n = 134	n = 72	
G	77 (68,2 %)	36 (31,8 %)	$\chi^2 = 1,053$, $p_2 = 0,305$, $df = 1$
A	57 (61,3 %)	36 (38,7 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы между вторичными ХЗЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы между вторичными ХЗЛ и контрольной группой по аллелям.

Учитывая различные этиологические и патогенетические механизмы развития отдельных форм хронической бронхолегочной патологии у детей, проанализировали распределение аллелей и генотипов полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у пациентов каждой изучаемой нозологической группы (табл. 44–48). При проведении статистического анализа у больных с ХБ, МВ, первичными иммунодефицитами генотип A/A встречался статистически значимо чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$, $df = 2$). В то же время у пациентов с пороками развития бронхолегочной системы ($\chi^2 = 3,271$ $p = 0,195$, $df = 2$) и ОБ ($\chi^2 = 2,548$, $p = 0,280$, $df = 2$) подобной ассоциации не прослеживается.

Таблица 44 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей с ХБ и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Хронический бронхит (n = 30)	χ^2 ; p
G/G	28 (81,3 %)	6 (18,7 %)	$\chi^2 = 9,851$, $p_1 = 0,008$, $df = 2$
G/A	49 (77,8 %)	14 (22,2 %)	
A/A	8 (44,5 %)	10 (55,5 %) OR = 4,813 (ДИ 1,681–13,778)	
Аллели	n = 134	n = 44	
G	77 (79,4 %)	20 (20,6 %)	$\chi^2 = 1,926$, $p_2 = 0,166$, $df = 1$
A	57 (70,4 %)	24 (29,6 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с ХБ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с ХБ и контрольной группой по аллелям.

Таблица 45 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей с МВ и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Муковисцидоз (n = 34)	χ^2 ; p
G/G	28 (66,7 %)	14 (33,3 %)	$\chi^2 = 16,048$, $p_1 < 0,001$, $df = 2$
G/A	49 (86,0 %)	8 (14,0 %)	
A/A	8 (40,0 %)	12 (60,0 %) OR = 5,250 (ДИ 1,908–14,448)	
Аллели	n = 134	n = 42	
G	77 (77,8 %)	22 (22,2 %)	$\chi^2 = 0,336$, $p_2 = 0,563$, $df = 1$
A	57 (74,1 %)	20 (25,9 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с МВ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с МВ и контрольной группой по аллелям.

Таблица 46 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей с пороками развития бронхолегочной системы и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n = 93)	Пороки развития легких (n = 10)	χ^2 ; p
G/G	28 (82,4 %)	6 (17,6 %)	$\chi^2 = 3,271$, $p_1 = 0,195$, $df = 2$
G/A	49 (93,0 %)	4 (7,0 %)	
A/A	8 (100 %)	0 (0 %)	
Аллели	n = 134	n = 14	
G	77 (88,6 %)	10 (11,4 %)	$\chi^2 = 1,020$, $p_2 = 0,313$, $df = 1$
A	57 (94,0 %)	4 (6,0 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с ВПРЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с ВПРЛ и контрольной группой по аллелям.

Таблица 47 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей с первичными иммунодефицитами и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n = 93)	Первичные иммунодефициты (n = 12)	χ^2 ; p
G/G	28 (100 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 25,989$, $p_1 < 0,001$, $df = 2$
G/A	49 (92,5 %)	4 (7,5 %)	
A/A	8 (50,0 %)	8 (50,0 %) OR = 19,250 (ДИ 4,729–78,361)	
Аллели	n = 134	n = 16	
G	77 (95,1 %)	4 (4,9 %)	$\chi^2 = 4,827$, $p_2 = 0,029$, $df = 1$, $f = 0,01707$, $p < 0,05$
A	57 (82,7%)	12 (17,3 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с ПИД и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с ПИД и контрольной группой по аллелям.

Таким образом, в ходе статистического анализа было установлена ассоциация генотипа A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в группе пациентов с ХБ, МВ и первичными иммунодефицитами, что подтверждает влияние данного полиморфизма в генезе указанных заболеваний.

Таблица 48 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей с ОБ и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n = 85)	Облитерирующие бронхиолиты (n = 12)	χ^2 ; p
G/G	28 (82,4 %)	6 (17,6 %)	$\chi^2 = 2,548$, $p_1 = 0,280$, $df = 2$
G/A	49 (92,5 %)	4 (7,5 %)	
A/A	8 (80,0 %)	2 (20,0 %)	
Аллели	n = 134	n = 18	χ^2 ; p
G	77 (88,6 %)	10 (11,4 %)	$\chi^2 = 0,010$, $p_2 = 0,921$, $df = 1$
A	57 (87,7 %)	8 (12,3 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю у пациентов с ОБ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю у пациентов с ОБ и контрольной группой по аллелям.

По данным современной литературы, у взрослых пациентов мужской пол является одним из предикторов развития ХБ. В ходе работы проанализировали возможность ассоциации влияния данного полиморфизма на гендерный признак при различных формах ХЗЛ у детей. Выявлено, что генотип A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у больных второй группы статистически значимо чаще встречается у лиц мужского пола ($\chi^2 = 11,400$, $p = 0,004$, $df = 2$, OR = 3,667 (ДИ 1,14–11,78)).

Таким образом, мутантный гомозиготный генотип A/A является предрасполагающим фактором развития хронической бронхолегочной патологии у мальчиков при наследственных заболеваниях легких. При анализе распределения генотипов G/G, G/A и A/A по каждой нозологической группе в зависимости от половой принадлежности пациентов достоверных различий не выявлено. Что, вероятно, связано с малым количеством пациентов в каждой когорте.

У больных с ХБ и МВ генотип A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR превалирует у мальчиков, однако степень достоверности результатов зафиксирована на уровне 10 %. При ОБ мутантный генотип встречался исключительно у лиц мужского пола (табл. 49).

Таблица 49 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR по гендерному признаку у детей с ХЗЛ

Генотипы	G/G	G/A	A/A	χ^2 ; p	G	A	χ^2 ; p
Первичные ХЗЛ (n = 42)							
Мальчики (n = 24)	6 (25,0 %)	8 (33,3 %)	10 (41,7 %)	$\chi^2 =$ 4,796, p = 0,091, df = 2	14 (43,75 %)	18 (56,25 %)	$\chi^2 =$ 1,071, p = 0,301, df = 1
Девочки (n = 18)	6 (33,3 %)	10 (55,6 %)	2 (11,1 %)		16 (57,1 %)	12 (42,9 %)	
Вторичные ХЗЛ (n = 56)							
Мальчики (n = 28)	4 (14,3 %)	10 (35,7 %)	14 (50,0 %) OR = 3,667 (ДИ 1,141– 11,788)	$\chi^2 =$ 11,400 p = 0,004 df = 2	14 (36,8%)	24 (63,2%)	$\chi^2 = 5,573$ p = 0,019 df = 1
Девочки (n = 28)	16 (57,1 %)	6 (21,4 %)	6 (21,4 %)		22 (64,7 %)	12 (35,3 %)	
Хронический бронхит (n = 30)							
Мальчики (n = 18)	4 (22,2 %)	6 (33,3 %)	8 (44,4 %)	$\chi^2 =$ 3,492, p = 0,175 df = 2	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)	$\chi^2 =$ 0,306, p = 0,581, df = 1
Девочки (n = 12)	2 (16,7 %)	8 (66,7 %)	2 (16,7 %)		10 (50,0 %)	10 (50,0 %)	
Муковисцидоз (n = 34)							
Мальчики (n = 16)	4 (25,0 %)	4 (25,0 %)	8 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 3,800 p = 0,150 df = 2	8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	$\chi^2 =$ 2,346, p = 0,126, df = 1
Девочки (n = 18)	10 (55,6 %)	4 (22,2 %)	4 (22,2 %)		14 (63,6 %)	8 (36,4 %)	
Пороки развития легких (n = 10)							
Мальчики (n = 4)	0 (0 %)	4 (100,0 %)	0 (0 %)	–	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 2,107, p = 0,147, df = 1, f = 0,08492, p > 0,05
Девочки (n = 6)	6 (100,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)		6 (100 %)	0 (0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)							
Мальчики (n = 8)	0 (0 %)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	–	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	$\chi^2 = 0$, p = 1,0, df = 1, f = 0,60440, p > 0,05
Девочки (n = 4)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)							
Мальчики (n = 6)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	$\chi^2 =$ 2,667,	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 0,267,

Девочки (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	p = 0,264, df = 2	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	p = 0,606, df = 1, f = 0,36364, p > 0,05
--------------------	---------------	---------------	------------	-------------------------	---------------	---------------	--

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Учитывая влияние VD на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, проанализировали возможные фенотипические ассоциации клинической картины с вариантами изучаемых генотипов по полиморфизму BSMI (283 G > A) гена VDR. С этой целью рассматривали такие показатели, как кратность и тяжесть обострений у детей, характер микробиоты и вариативные изменения показателей ФВД, частоту встречаемости сопутствующих заболеваний и характер морфологических изменений по данным КТ легких.

Таблица 50 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по степени тяжести обострения у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ			Вторичные ХЗЛ		
	Степень тяжести обострения					
	Средняя (n = 32)	Тяжелая (n = 10)	χ^2 ; p	Средняя (n = 40)	Тяжелая (n = 16)	χ^2 ; p
G/G	16 (88,9 %), OR = 0,250 (ДИ 0,046– 1,365)	2 (11,1 %)	$\chi^2 =$ 6,475, p = 0,040 df = 2	20 (91,0 %), OR = 0,143 (ДИ 0,029– 0,712)	2 (9,0 %)	$\chi^2 =$ 6,771, p = 0,034, df = 2
A/G	10 (83,4 %)	2 (16,6 %)		8 (57,2 %)	6 (42,8 %)	
A/A	6 (50,0 %)	6 (50,0 %), OR = 6,500 (ДИ 1,386– 30,488)		12 (60,0 %)	8 (40,0 %), OR = 2,333 (ДИ 1,709– 7,675)	
Ал- лели	n = 42	n = 12		n = 48	n = 22	
G	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)	$\chi^2 =$ 2,037, p = 0,154, df = 1	28 (75,0 %)	8 (25,0 %)	$\chi^2 =$ 2,102, p = 0,148, df = 1
A	16 (66,7 %)	8 (33,3 %)		20 (58,9 %)	14 (41,1 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

При анализе тяжести обострений в фокусе полиморфизма Bsm1 VST7 G > A гена VDR были выявлены статистически значимые различия между генотипами у

пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ ($\chi^2 = 6,475$, $p = 0,040$, $df = 2$ и $\chi^2 = 6,771$, $p = 0,034$, $df = 2$ соответственно) (табл. 50, 51).

Таблица 51 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR по степени тяжести обострения у детей с различными нозологическими формами

Степень тяжести	G/G	A/G	A/A	χ^2 ; p	G	A	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)							
Средняя (n = 24)	10 (41,7 %)	8 (33,3 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 4,583$, p = 0,102, df = 2	18 (56,25 %)	14 (43,75 %)	$\chi^2 = 0,344$, p = 0,558, df = 1, f = 0,38452, p > 0,05
Тяжелая (n = 6)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	4 (66,7 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
Муковисцидоз (n = 34)							
Средняя (n = 28)	12 (42,8 %)	6 (21,4 %)	10 (35,7 %)	$\chi^2 = 0,414$, p = 0,813, df = 2	18 (52,9 %)	16 (47,1 %)	$\chi^2 = 0,059$, p = 0,808, df = 1
Тяжелая (n = 6)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)		4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	
Пороки развития легких (n = 10)							
Средняя (n = 4)	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	0 (0 %)	–	8 (80,0 %)	2 (20,0 %)	$\chi^2 = 0,219$, p = 0,640, df = 1, f = 0,52048, p > 0,05
Тяжелая (n = 8)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)		2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)							
Средняя (n = 4)	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 5,250$, p = 0,073, df = 2	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,219$, p = 0,640, df = 1, f = 0,52048, p > 0,05
Тяжелая (n = 8)	0 (0 %)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)		2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	
Облитерирующие бронхиолиты (n = 12)							
Средняя (n = 8)	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 7,500$, p = 0,024, df = 2	8 (80,0 %)	2 (20,0 %)	$\chi^2 = 1,778$, p = 0,183, df = 1, f = 0,11813, p > 0,05
Тяжелая (n = 4)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Доказано, что генотип A/A является предрасполагающим фактором к развитию тяжелого обострения, в то время генотип G/G ассоциирован со среднетяжелым симптомокомплексом, у больных как первой, так и второй групп. Статистически

значимых различий по частоте встречаемости аллелей А и G в контексте степени тяжести обострения у пациентов не выявлено ($\chi^2 = 2,037$, $p = 0,154$, $df = 1$ и $\chi^2 = 2,102$, $p = 0,148$, $df = 1$ соответственно).

Анализ по отдельным нозологическим формам обнаружил превалирование генотипа А/А в развитии тяжелого обострения у обследованных пациентов. Однако статистическая значимость невелика (около 7–10 %), что связано с малочисленным составом исследуемых групп.

В ходе работы проанализирована конъюгация степени ДН с аллельными вариантами полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR у детей основной группы (табл. 52).

Таблица 52 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR по степени ДН в период обострения у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	0 сте- пень (n = 4)	I сте- пень (n = 16)	II–III степень (n = 22)	χ^2 ; p	0 сте- пень (n = 28)	I сте- пень (n = 12)	II сте- пень (n = 16)	χ^2 ; p
G/G	2 (16,7 %)	6 (50,0 %)	4 (33,3 %)	$\chi^2 = 8,962$, p = 0,063, df = 4	12 (66,7 %)	2 (11,1 %)	4 (22,2 %)	$\chi^2 = 8,637$, p ₁ = 0,071, df = 4
A/G	2 (16,7 %)	6 (50,0 %)	4 (33,3 %)		12 (60,0 %)	4 (20,0 %)	4 (20,0 %)	
A/A	0 (0 %)	4 (22,3 %)	14 (77,7 %)		4 (22,3 %)	6 (33,3 %)	8 (44,4 %)	
Аллели	n = 6	n = 22	n = 26		n = 40	n = 16	n = 20	
G	4 (16,7 %)	12 (50,0 %)	8 (33,3 %)	$\chi^2 = 4,078$, p = 0,131, df = 2	24 (63,3 %)	6 (15,7 %)	8 (21,0 %)	$\chi^2 = 3,400$, p ₂ = 0,183, df = 2
A	2 (6,7 %)	10 (33,3 %)	18 (60,0 %)		16 (42,2 %)	10 (26,3 %)	12 (31,5 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 53 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR по степени ДН в период обострения у детей с различными нозологическими формами

Степень тяжести	G/G	A/G	A/A	χ^2 ; p	G	A	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)							
0 степень (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 4,179$, p = 0,383, df = 4	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	$\chi^2 = 1,018$, p = 0,602, df = 2
I степень (n = 12)	4 (33,3 %)	6 (50,0 %)	2 (16,7 %)		10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	
II–III степень (n = 14)	4 (28,6 %)	4 (28,6 %)	6 (42,8 %)		8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	
Муковисцидоз (n = 34)							
0 степень (n = 22)	12 (54,5 %)	8 (36,4 %)	2 (9,0 %)	$\chi^2 = 20,073$, p < 0,001, df = 4	20 (66,7 %)	10 (33,3 %)	$\chi^2 = 9,259$, p = 0,010, df = 2
I степень (n = 4)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (100,0 %)		0 (0 %)	4 (100,0 %)	
II–III степень (n = 8)	2 (25,0 %)	0 (0 %)	6 (75,0 %)		2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	
Пороки развития легких (n = 10)							
0 степень (n = 0)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	0 (0 %)	0 (0 %)	–
I степень (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	0 (0 %)		4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	
II–III степень (n = 6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	0 (0 %)		6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)							
0 степень (n = 6)	0 (0 %)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	–	4 (40,0 %)	6 (60,0 %)	$\chi^2 = 1,200$, p = 0,549, df = 2
I степень (n = 4)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
II–III степень (n = 2)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100,0 %)		0 (0 %)	2 (100,0 %)	
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)							
0 степень (n = 0)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	0 (0 %)	0 (0 %)	–

I степень (n = 4)	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)		2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	
II–III степень (n = 8)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (100 %)		0 (0 %)	8 (100,0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Согласно данным, представленным в таблице 53, статистически значимых различий по генотипам G/G, G/A, A/A и степени ДН у пациентов первой и второй групп не выявлено ($\chi^2 = 3,792$; $p = 0,435$ и $\chi^2 = 6,942$; $p = 0,140$ соответственно). Однако в обеих группах наблюдается доминирование гомозиготного мутантного генотипа у пациентов со II–III степенью ДН, как при первичных, так и при вторичных ХЗЛ, однако степень статистической значимости результатов отмечена на уровне 10 %. При статистической обработке определено, что у больных МВ, превалировал генотип A/A у пациентов со II–III степенью ДН и генотипа G/G – с первой. Статистически значимых фенотип-ассоциированных различий по степени ДН между пациентами с первичными и вторичными ХЗЛ не выявлено.

Таблица 54 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR по кратности обострения у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	Количество обострений							
	1–2 (n = 4)	3–4 (n = 18)	Больше 4 (n = 20)	χ^2 ; p	1–2 (n = 28)	3–4 (n = 16)	Больше 4 (n = 12)	χ^2 ; p
G/G	2 (20,0 %)	4 (40,0 %)	4 (40,0 %)	$\chi^2 = 6,827$, p = 0,146, df = 4	12 (60,0 %)	6 (30,0 %)	2 (10,0 %)	$\chi^2 = 3,875$, p ₁ = 0,424, df = 3
A/G	0 (0 %)	6 (33,4 %)	12 (66,6 %)		6 (37,5 %)	6 (37,5 %)	4 (25,0 %)	
A/A	2 (14,4 %)	8 (57,1 %)	4 (28,5 %)		10 (50,0 %)	4 (20,0 %)	6 (30,0 %)	
Аллели	n = 4	n = 24	n = 32		n = 34	n = 22	n = 16	
G	2 (7,2 %)	10 (35,7 %)	16 (57,1 %)	$\chi^2 = 0,402$, p = 0,819, df = 2	18 (47,3 %)	12 (33,3 %)	6 (19,4 %)	$\chi^2 = 1,299$, p ₂ = 0,523, df = 2
A	2 (6,3 %)	14 (43,7 %)	16 (50,0 %)		16 (44,6 %)	10 (27,7 %)	10 (27,7 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы между первичным и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по аллелям.

Статистически значимых различий по кратности обострений у детей первой и второй групп, а также по отдельным нозологическим формам между различными генотипами и аллелями полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR не найдено ($p > 0,05$) (табл. 54, 55).

Таблица 55 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по кратности обострения у детей с различными нозологическими формами

Количество обострений	G/G	A/G	A/A	χ^2 ; p	G	A	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)							
1–2 (n = 4)	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 8,844$, p = 0,066, df = 3	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,150$, p = 0,928, df = 2
3–4 (n = 14)	2 (14,2 %)	6 (42,9 %)	6 (42,9 %)		8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	
Больше 4 (n = 12)	0 (0 %)	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)		8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	
Муковисцидоз (n = 34)							
1–2 (n = 20)	10 (50,0 %)	4 (20,0 %)	6 (30,0 %)	$\chi^2 = 6,948$, p = 0,139, df = 3	14 (%)	10 (%)	$\chi^2 = 1,241$, p = 0,538, df = 2
3–4 (n = 8)	2 (25,0 %)	4 (50,0 %)	2 (25,0 %)		6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	
Больше 4 (n = 6)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	4 (66,7 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
Пороки развития легких (n = 10)							
1–2 (n = 2)	2 (100,0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	2 (100,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 1,750$, p = 0,417, df = 2
3–4 (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)		6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	
Больше 4 (n = 2)	0 (0 %)	2 (100,0 %)	0 (0 %)		2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)							
1–2 (n = 6)	0 (0 %)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	–	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	$\chi^2 = 0,889$, p = 0,642, df = 2
3–4 (n = 2)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100,0 %)		0 (0 %)	2 (100,0 %)	
Больше 4 (n = 4)	0 (0 %)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	
Облитерирующий бронхиолит (n=12)							
1–2 (n = 0)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	0 (0 %)	0 (0 %)	–
3–4 (n = 4)	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)		2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	
Больше 4 (n = 8)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	0 (0 %)		8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Характер микробиоты дыхательных путей является одним из основных критериев, определяющих как тяжесть обострения, так и характер морфологических изменений респираторных отделов с дальнейшим прогнозом течения ХЗЛ у детей. Особенно актуален этот тезис в реализации менделирующих наследственных недугов легких у детей (табл. 56–58).

Таблица 56 – Распределение генотипов и вариантных полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в зависимости от характера микробиоты дыхательных путей у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	Смешанная флора (n = 4)	Грам+ (n = 38)	Грам– (n = 0)	χ^2 ; p	Смешанная флора (n = 12)	Грам+ (n = 36)	Грам– (n = 8)	χ^2 ; p
G/G	0 (0 %)	16 (100 %)	0 (0 %)	–	2 (10,0 %)	18 (90,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 10,376$, $p_1 = 0,035$, df = 4
A/G	2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	0 (0 %)		4 (28,5 %)	6 (43,0 %)	4 (28,5 %)	
A/A	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	0 (0 %)		6 (27,4 %)	12 (54,5 %)	4 (18,1 %)	
Аллели	n = 6	n = 52	n = 0		n = 16	n = 42	n = 12	
G	2 (6,3 %)	30 (93,7 %)	0 (0 %)	–	6 (17,8 %)	24 (70,5 %)	4 (11,7 %)	$\chi^2 = 3,136$, $p_2 = 0,079$, df = 2
A	4 (15,4 %)	22 (84,6 %)	0 (0 %)		10 (43,6 %)	18 (39,1 %)	8 (17,3 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 57 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по характеру микробиоты дыхательных путей у детей с ХБ

Генотипы	Смешанная флора (n = 4)	Грам+ (n = 26)	Грам– (n = 0)	χ^2 ; p
G/G	0 (0 %)	10 (100 %)	0 (0 %)	–
A/G	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	0 (0 %)	
A/A	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)	0 (0 %)	
Аллели	n = 6	n = 34	n = 0	
G	2 (10,0 %)	18 (90,0 %)	0 (0 %)	–
A	4 (20,0 %)	16 (80,0 %)	0 (0 %)	

Таблица 58 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR характеру микробиоты дыхательных путей у детей с МВ

Генотипы	Смешанная флора (n = 12)	Грам+ (n = 16)	Грам– (n = 6)	χ^2 ; p
G/G	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 16,190$, $p_1 = 0,003$, df = 4
A/G	4 (75,0 %)	0 (0 %)	2 (25,0 %)	
A/A	6 (43,0 %)	4 (28,5 %)	4 (28,5 %)	
Аллели	n = 16	n = 16	n = 8	
G	6 (30,0 %)	12 (60,0 %) OR = 0,167 (ДИ 0,041–0,686)	2 (10,0 %)	$\chi^2 = 7,000$, $p_2 = 0,031$, df = 2
A	10 (50,0 %)	4 (20,0 %)	6 (30,0 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

При анализе влияния изучаемого генетического полиморфизма были выявлены ассоциации между характером микробиоты дыхательных путей у обследованных пациентов второй группы с вариантными генотипами по полиморфизму BSMI VST7 G > A гена VDR ($\chi^2 = 10,376$, $p = 0,035$; df = 4) (табл. 56). При этом выявлена корреляционная связь аллеля А с инфицированием грамотрицательными бактериями у больных с МВ ($\chi^2 = 7,000$; $p = 0,031$ df = 20) (табл. 58). Согласно статистическим данным, мутантный генотип А/А является предрасполагающим к хроническому высеву грамотрицательной и смешанной флоры ($\chi^2 = 9,908$, $p = 0,008$, df = 2 и $\chi^2 = 6,054$, $p = 0,049$ df = 2 соответственно для 1 и 2 групп) у пациентов с ХЗЛ.

Видимо, подобные ассоциации связаны с моделирующим влиянием генотипов на связывающую способность рецептора к VD с последующей трансформацией к экспрессии генов samr и defB2, запускающих транскрипцию кателицидина и β -дефенсинов, являющихся эндогенными антибиотиками. Бета-дефенсины содержатся во всех типах лейкоцитов, способны встраиваться в мембрану микробной клетки, перфорировать ее, вызывая лизис (табл. 59).

Таблица 59 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR с учетом длительности высева патогенной микрофлоры у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ (n = 42)			Вторичные ХЗЛ (n = 56)		
	Персисти- рующая (n = 26)	Хрониче- ская инфекция (n = 16)	χ^2 ; p	Персисти- рующая (n = 20)	Хрониче- ская инфекция (n = 36)	χ^2 ; p
G/G	14 (77,8 %)	4 (22,2 %)	$\chi^2 =$ 9,908, p = 0,008, df = 2	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	$\chi^2 = 6,054,$ p ₁ =0,049, df = 2
A/G	10 (71,5 %)	4 (28,5 %)		6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	
A/A	2 (20,0 %)	8 (80,0 %)		4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	
Аллели	n = 36	n = 20		n = 26	n = 46	
G	24 (75,0 %)	8 (25,0 %)	$\chi^2 =$ 2,724, p = 0,099, df = 1	16 (47,1 %)	18 (52,9 %)	$\chi^2 = 3,347,$ p ₂ =0,068, df = 1
A	12 (50,0 %)	12 (50,0 %)		10 (62,4 %)	28 (73,6 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Учитывая полиэтиологический характер хронического воспаления, сопровождающегося развитием бронхоспазма и вазоконстрикцией, повышением проницаемости сосудистой стенки, гиперсекрецией слизи, что приводит к развитию обструктивного и рестриктивного синдромов, был проанализирован спектр и характер поражения функции внешнего дыхания у детей по данным спирограммы в ассоциации с полиморфизмом BSMI (283 G > A) гена VDR. Согласно статистическому анализу, ассоциации влияния генотипов полиморфизма гена VDR_BSMI (283G > A) со степенью рестриктивных нарушений ФВД выявлено не было. В то же время доказано, что генотип A/A является упреждающим в развитии выраженного обструктивного синдрома у пациентов обеих групп ($\chi^2 = 10,133$, p = 0,039, df = 4 и $\chi^2 = 10,401$, p = 0,035, df = 4 соответственно) (табл. 60, 61).

Таблица 60 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в зависимости от степени нарушения ФЖЕЛ у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	Легкие (n = 8)	Сред- ние (n = 20)	Выра- женные (n = 0)	χ^2 ; p	Легкие (n = 8)	Сред- ние (n = 12)	Выра- женные (n = 18)	χ^2 ; p
G/G	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	0 (0 %)	–	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)	8 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 8,840, $p_1 =$ 0,066, df = 4
A/G	0 (0 %)	12 (100,0 %)	0 (0 %)		2 (37,5 %)	4 (12,5 %)	6 (50,0 %)	
A/A	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	0 (0 %)		0 (0 %)	6 (75,0 %)	4 (25,0 %)	
Аллели	n = 8	n = 32	n = 0		n = 10	n = 16	n = 24	
G	2 (10,0 %)	18 (90,0 %)	0 (0 %)	–	8 (16,7 %)	6 (25,0 %)	14 (58,3 %)	$\chi^2 =$ 4,613, $p_2 =$ 0,100, df = 2
A	6 (30,0 %)	14 (70,0 %)	0 (0 %)		2 (9,2 %)	10 (45,4 %)	10 (45,4 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам, p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 61 – Распределение генотипов и вариантных полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в зависимости от степени нарушения ОФВ1 у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	Легкие (n = 10)	Сред- ние (n = 14)	Выра- женные (n = 4)	χ^2 ; p	Легкие (n = 6)	Сред- ние (n = 14)	Выра- женные (n = 18)	χ^2 ; p
G/G	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 =$ 10,133, $p = 0,039$, df = 4	4 (22,2 %)	10 (55,6 %)	4 (22,2 %)	$\chi^2 =$ 10,401, $p_1 =$ 0,035, df = 4
A/G	2 (16,6 %)	8 (66,8 %)	2 (16,6 %)		2 (20,0 %)	2 (20,0 %)	6 (60,0 %)	
A/A	2 (50,0 %)	0 (0 %)	2 (50,0 %)		0 (0 %)	2 (20,0 %)	8 (80,0 %) OR = 7,200 (ДИ 1,274– 40,679)	
Аллели	n = 10	n = 22	n = 6		n = 8	n = 16	n = 24	
G	8 (33,4 %)	14 (58,3 %)	2 (8,3 %)	$\chi^2 =$ 3,515, $p = 0,173$, df = 2	6 (21,5 %)	12 (42,8 %)	10 (35,7 %)	$\chi^2 =$ 5,486, $p_2 =$ 0,065, df = 2
A	2 (14,4 %)	8 (57,1 %)	4 (28,5 %)		2 (10,0 %)	4 (20,0 %)	14 (70,0 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 62 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSM1 (283 G > A) гена VDR в зависимости от характера изменений на КТ легких

Бронхоэктазы						
Гено- типы	Первичные ХЗЛ (n = 42)			Вторичные ХЗЛ (n = 56)		
	Имеются (n = 12)	Отсут- свуют (n = 30)	χ^2 ; p	Имеются (n = 22)	Отсут- свуют (n = 34)	χ^2 ; p
G/G	2 (16,7 %)	10 (83,3 %)	$\chi^2 = 1,167$, p = 0,559, df = 2	4 (20,0 %)	16 (80,0 %) OR = 0,250 (ДИ 0,070–0,895)	$\chi^2 = 12,398$, p ₁ = 0,003, df = 2
A/G	6 (33,4 %)	12 (66,6 %)		12 (75,0 %)	4 (25,0 %)	
A/A	4 (33,4 %)	8 (66,6 %)		6 (30,0 %)	14 (70,0 %)	
Аллели	n = 18	n = 42		n = 34	n = 38	
G	8 (26,7 %)	22 (73,3 %)	$\chi^2 = 0,079$ p = 0,779 df = 1	16 (44,5 %)	20 (55,5 %)	$\chi^2 = 0,223$, p ₂ = 0,637, df = 1
A	10 (33,4 %)	20 (66,6 %)		18 (50,0 %)	18 (50,0 %)	
Распространенный фиброз						
Гено- типы	Первичные ХЗЛ (n = 42)			Вторичные ХЗЛ (n = 56)		
	Имеются (n = 36)	Отсутвуют (n = 6)	χ^2 ; p	Имеются (n = 52)	Отсутвуют (n = 4)	χ^2 ; p
G/G	10 (83,4 %)	2 (16,6 %)	$\chi^2 = 0,259$, p = 0,879, df = 2	18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	$\chi^2 = 2,477$, p ₁ = 0,290, df = 2
A/G	16 (88,9 %)	2 (11,1 %)		14 (87,5 %)	2 (12,5 %)	
A/A	10 (83,4 %)	2 (16,6 %)		20 (100 %)	0 (0 %)	
Аллели	n = 52	n = 8		n = 66	n = 6	
G	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)	–	32 (88,9 %)	4 (11,1 %)	$\chi^2 = 0,182$, p ₂ = 0,670, df = 1
A	26 (86,7 %)	4 (13,3 %)		34 (94,5 %)	2 (5,5 %)	
Неравномерная пневмотизация с формированием воздушных ловушек						
Гено- типы	Первичные ХЗЛ (n = 42)			Вторичные ХЗЛ (n = 56)		
	Имеются (n = 12)	Отсутвуют (n = 30)	χ^2 ; p	Имеются (n = 6)	Отсутвуют (n = 50)	χ^2 ; p
G/G	4 (33,4 %)	8 (66,6 %)	$\chi^2 = 0,622$, p = 0,733, df = 2	4 (20,0 %)	16 (80,0 %)	$\chi^2 = 4,256$, p ₁ = 0,120, df = 2
A/G	4 (22,3 %)	14 (77,7 %)		2 (12,5 %)	14 (87,5 %)	
A/A	4 (33,4 %)	8 (66,6 %)		0 (0 %)	20 (100 %)	
Аллели	n = 16	n = 44		n = 8	n = 64	
G	8 (26,7 %)	22 (73,3 %)		6 (16,7 %)	30 (83,3 %)	$\chi^2 = 1,266$, p ₂ = 0,261, df = 1
A	8 (26,7 %)	22 (73,3 %)		2 (5,6 %)	34 (94,4 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Согласно данным, представленным в таблице 62, генотип G/G интегрирован с низкой частотой развития бронхоэктазов у детей с вторичными ХЗЛ ($\chi^2 = 12,398$; p = 0,003; df = 2 OR = 0,250 (ДИ 0,070–0,895)).

У пациентов основной группы проведен поиск ассоциаций между вариантными генотипами и аллелями по полиморфизму BSMI (283 G > A) гена VDR и коморбитной патологией (табл. 63).

Таблица 63 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по частоте коморбитных состояний у детей с ХЗЛ

Сопутствующая патология	Первичные ХЗЛ (n = 42)				Вторичные ХЗЛ (n = 56)			
	Генотипы			χ^2 ; p	Генотипы			χ^2 ; p
	G/G	A/G	A/A		G/G	A/G	A/A	
Поллипозы носа. гаймориты (n = 30)	10 (33,3 %)	12 (40,0 %)	8 (26,7 %)	$\chi^2 = 1,167$, p = 0,559, df = 2	14 (41,2 %), OR = 7,000 (ДИ 1,405–34,881)	10 (29,4 %)	10 (29,4 %)	$\chi^2 = 8,485$, p = 0,015, df = 2
Нарушение кишечного всасывания (n = 0)	–	–	–	–	14 (43,75 %)	8 (25,0 %)	10 (31,25 %)	$\chi^2 = 2,100$, p = 0,350, df = 2
Гастриты, язвенная болезнь желудка (n = 0)	–	–	–	–	4 (50,0 %)	2 (25,0 %)	2 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,875$, p = 0,646, df = 2
Панкреатиты (n = 6)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	4 (66,7 %), OR = 7,000 (ДИ 1,078–45,439)	$\chi^2 = 6,611$, p = 0,037, df = 2	16 (42,1 %)	10 (26,3 %)	12 (31,6 %)	$\chi^2 = 2,129$, p = 0,345, df = 2
Заболевания печени (n = 4)	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (100 %)	$\chi^2 = 11,053$, p = 0,004, df = 2	4 (22,2 %)	6 (33,3 %)	8 (44,4 %)	$\chi^2 = 2,129$, p = 0,345, df = 2
Неврологические заболевания (n = 14)	4 (28,6 %)	6 (42,8 %)	4 (28,6 %)	$\chi^2 = 0$, p = 1,0, df = 2	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 4,256$, p = 0,120, df = 2
Сахарный диабет (n = 0)	–	–	–	–	0 ()	0 ()	2 (100,0 %)	$\chi^2 = 3,733$, p = 0,155, df = 2
Задержка полового развития (n = 0)	–	–	–	–	14 (43,75 %)	8 (25,0 %)	10 (31,25 %)	$\chi^2 = 2,100$, p = 0,350, df = 2

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Доказано, что у пациентов первой группы реактивные изменения печени, диагностируемые по данным УЗИ органов брюшной полости и показателям биохимии,

мического анализа крови, встречались исключительно у больных с мутантным генотипом A/A ($\chi^2 = 11,0530$, $p = 0,004$, $df = 2$). Тот же генотип явился предрасполагающим для реактивных изменений в поджелудочной железе у пациентов с первичными ХЗЛ. У пациентов второй группы была определена ассоциация дикого генотипа G/G с развитием заболеваний назофарингиальной зоны в виде хронических гайморитов, полипоза носа ($\chi^2 = 8,485$, $p = 0,015$, $df = 2$).

Учитывая решающее значение VD-регуляции в фосфорно-кальциевом обмене, минерализации и моделировании костной ткани, а также принимая во внимание выявленное в ходе данной работы снижение костной плотности у ряда пациентов с ХЗЛ, провели статистический анализ ассоциации полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR с анамнестическими данными по наличию переломов трубчатых костей и позвоночника, а также сопоставили частоту деформаций позвонков, выявленную при КТ грудной клетки с полиморфизмами гена (рис. 4, 5, 6).

Статистически значимых различий по частоте встречаемости переломов трубчатых костей, компрессионных переломов позвоночника и клиновидной деформации позвонков между пациентами с различными генотипами по полиморфизму VDR BSMI A283G не выявлено.

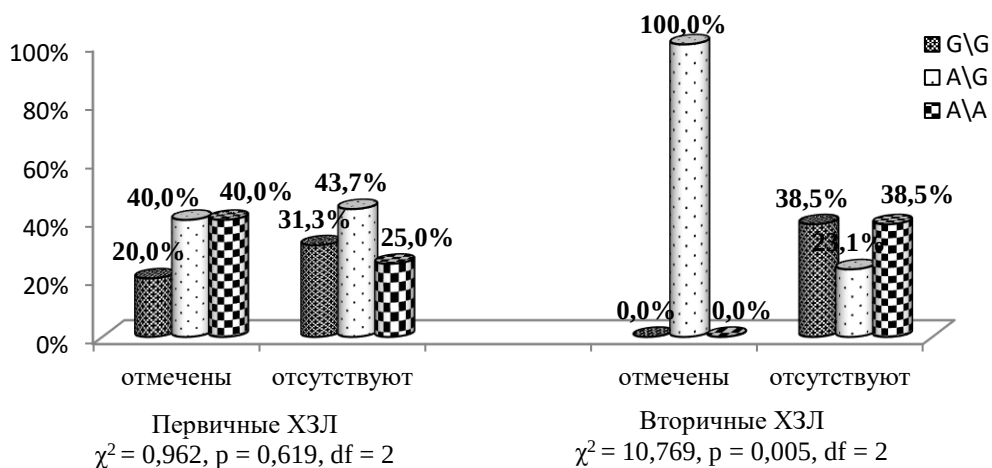


Рисунок 4 – Распределение генотипов полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по частоте встречаемости переломов трубчатых костей у детей с ХЗЛ

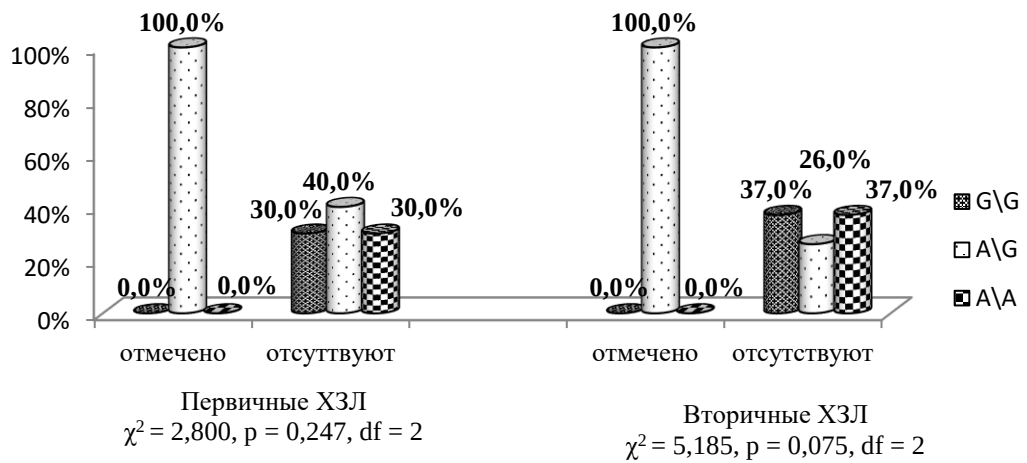


Рисунок 5 – Распределение генотипов полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR по частоте встречаемости переломов компрессионных у детей с ХЗЛ

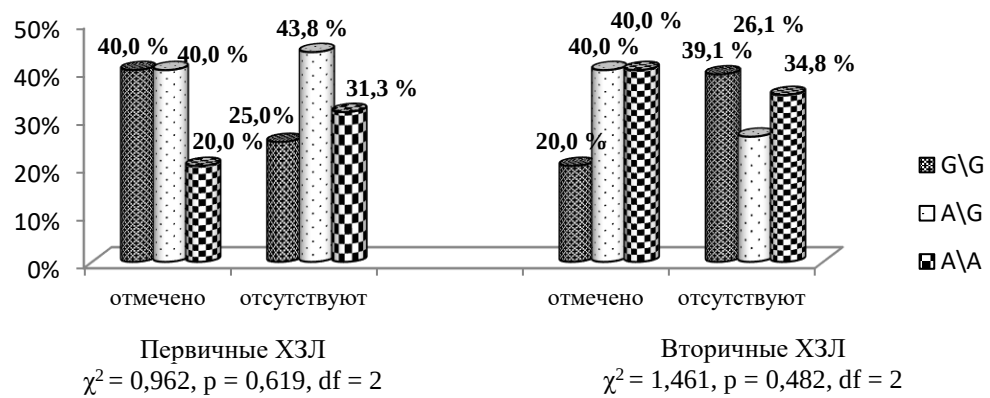


Рисунок 6 – Распределение генотипов полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR по частоте встречаемости клиновидной деформации позвонков по данным КТ у детей с ХЗЛ

В соответствии с задачами исследования были проанализированы генотипы полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR от VD-статуса детей с ХЗЛ (рис. 7).

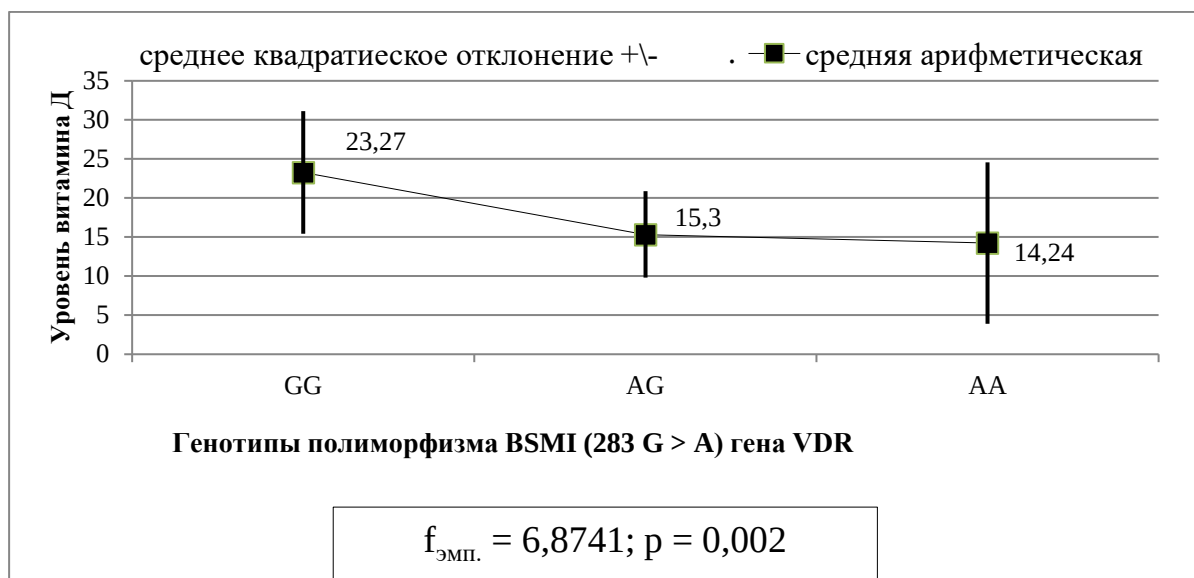


Рисунок 7 – Уровень VD в зависимости от генотипов полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у обследуемой когорты

Определено протективное влияние гомозиготного генотипа G/G полиморфизма BSMI (283 G > A) на уровень VD у детей с хроническими заболеваниями респираторного тракта. Мутантный аллель A статистически значимо чаще встречался как в гетеро-, так и в гомозиготном состоянии при дефицитных значениях витамина D ($f_{\text{эмп.}} = 6,8741, p = 0,002$).

Таким образом, в ходе статистического анализа было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм BSMI (283 G > A) гена VDR оказывает выраженное фенотипическое влияние на развитие и течение ХЗЛ у детей.

Генотип A/A:

- 1) ассоциирован с развитием первичных и вторичных ХЗЛ у детей;
- 2) оказывает предрасполагающее влияние на развитие вторичной хронической бронхолегочной патологии у лиц мужского пола;
- 3) является упреждающим генотипом для развития тяжелого обострения у детей с ХЗЛ;
- 4) ассоциирован с хроническим характером высева, а также является упреждающим генетическим фактором в инфицировании грамотрицательной и смешанной флорой дыхательных путей детей с ХЗЛ;
- 5) является предрасполагающим фактором развития патологии печени и поджелудочной железы у детей с первичными ХЗЛ;

6) ассоциирован с дефицитными значениями сывороточного кальцидиола в основной когорте больных.

Генотип G/G:

1) обладает предрасполагающим действием к развитию среднетяжелых обострений;

2) интегрирован с развитием хронической бронхолегочной патологией у девочек второй группы;

3) ассоциирован с контаминацией благоприятной грамположительной флорой дыхательных путей у пациентов с ХЗЛ;

4) интегрирован с низкой частотой развития бронхоэктазов у детей с вторичными ХЗЛ;

5) ассоциирован с показателями сывороточного кальцидиола в интервале 20-30 нг/мл.

Таким образом, анализ продемонстрировал разнонаправленный характер действия генотипов по полиморфизму VDR BSMI с VST7 $G > A$. Полученные результаты могут быть полезны для прогнозирования течения ХЗЛ у детей, изучению влияния молекулярно-генетических факторов на патологию, а также явиться основой персонифицированного подхода к назначению VD у данной категории пациентов.

ГЛАВА 6. ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА FOKI ГЕНА VDR НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Ген рецептора VD находится в 12q13 локусе. наиболее изученными являются несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов: Cdx2 расположен в 1 экзоне, APAI и BSMI – в 8 интроне, FOKI – во 2 экзоне, TAGI – в 9 экзоне. Показано, что полиморфизмы гена VDR даже в некодирующем регионе могут влиять на стабильность, количество и активность кодируемого белка.

Анализ встречаемости генотипов полиморфизма FOKI гена VDR показал, что с наибольшей частотой как в двух основных группах, так и в контрольной когорте определялся гетерозиготный генотип F/f, (22 (52,4 %), 30 (57,7 %) и 42 (45,2 %) соответственно) и гомозиготный F/F (20 (47,6 %), 24 (42,8 %) и 37 (39,8 %) соответственно). В то же время редким генотипом стал гомозиготный генотип по мутантному аллелю f/f. Причем в контрольной группе данный полиморфный вариант встречался статистически значимо чаще, чем в основной ($\chi^2 = 4,808$, $p = 0,029$, $df = 2$). У пациентов с хроническими заболеваниями, сформированными на первоначально интактном легком, генотип f/f не был идентифицирован ни у одного ребенка.

У больных второй группы сочетание двух мутантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR выявлено лишь у 2 больных, что составило 3,6 %. Таким образом, согласно данным статистического анализа, выявлены различия по частоте встречаемости различных полиморфных вариантов FOKI гена VDR между основными и контрольной группами ($\chi^2 = 11,046$, $p = 0,027$, $df = 4$). Анализ частоты встречаемости дикого F и мутантного аллеля f достоверных различий не выявил ($\chi^2 = 1,025$, $p = 0,599$, $df = 2$) (табл. 64).

Таблица 64 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR у детей основной и контрольной групп

Генотипы	Контрольная группа (n = 93)	Первичные ХЗЛ (n = 42)	Вторичные ХЗЛ (n = 56)	χ^2 ; p
F/F	37 (39,7 %)	20 (47,6 %)	24 (42,8 %)	$\chi^2 = 11,046$, $p_1 = 0,027$, $df = 4$
F/f	42 (45,1 %)	22 (52,4 %)	30 (53,5 %)	
f/f	14 (15,2 %)	0 (0 %)	2 (3,7 %)	–
Аллели	n = 135	n = 64	n = 86	$\chi^2 = 1,025$, $p_2 = 0,599$, $df = 2$
F	79 (58,5 %)	42 (65,6 %)	54 (62,7 %)	
f	56 (41,5 %)	22 (34,4 %)	32 (37,3 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы между первичными и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы между первичными и вторичными ХЗЛ и контрольной группой по аллелям.

Учитывая низкую частоту встречаемости генотипа f/f в основной группе (3,7 %) для проведения статистического анализа фенотипических проявлений, как в группах, так и по нозологическим формам, проведено объединение генотипов F/f и f/f.

Таблица 65 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR различных нозологических групп ХЗЛ

Генотипы	Хронический бронхит (n = 30)	Муковисцидоз (n = 34)	Пороки развития легких (n = 10)	Первичные иммунодефициты (n = 12)	Облитерирующие бронхолиты (n = 12)	χ^2 ; p
F/F	16 (36,3 %)	16 (36,3 %)	2 (4,5 %)	6 (13,6 %)	4 (9,3 %)	$\chi^2 = 18,109$, $p_1 > 0,05$, $df = 10$
F/f	14 (26,9 %)	18 (34,6 %)	6 (11,5 %)	6 (11,5 %)	8 (15,5 %)	
f/f	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	–
Аллели	n = 44	n = 52	n = 16	n = 18	n = 20	$\chi^2 = 2,780$, $p_2 > 0,05$, $df = 5$
F	30 (31,2 %)	34 (35,5 %)	8 (8,3 %)	12 (12,5 %)	12 (12,5 %)	
f	14 (25,9 %)	18 (33,3 %)	8 (14,8 %)	6 (11,2 %)	8 (14,8 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 66 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по гендерному признаку у детей с ХЗЛ

Генотипы	F/F	F/f + f/f	χ^2 ; p	F	f	χ^2 ; p
Первичные ХЗЛ (n = 42)						
Мальчики (n = 24)	12 (50,0 %)	12 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 0,002, p = 0,965, df = 1	24 (66,7 %)	12 (33,3 %)	$\chi^2 = 0,040$, p = 0,843, df = 1
Девочки (n = 18)	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)		18 (64,3 %)	10 (35,7 %)	
Вторичные ХЗЛ (n = 56)						
Мальчики (n = 28)	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)	$\chi^2 = 0$, p = 1,000, df = 1	26 (61,9 %)	16 (38,1 %)	$\chi^2 = 0,028$, p = 0,869, df = 1
Девочки (n = 28)	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)		28 (63,6 %)	16 (36,4 %)	
Нозологические формы						
Хронический бронхит (n = 30)						
Мальчики (n = 18)	12 (66,7 %)	6 (33,3 %)	$\chi^2 =$ 2,015, p = 0,156, df = 1	18 (75,0 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,546$, p = 0,461, df = 1
Девочки (n = 12)	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)		12 (60,0 %)	8 (40,0 %)	
Муковисцидоз (n = 34)						
Мальчики (n = 16)	6 (37,5 %)	10 (62,5 %)	$\chi^2 =$ 0,502, p = 0,479, df = 1	16 (61,5 %)	10 (38,5 %)	$\chi^2 = 0,085$, p = 0,771, df = 1
Девочки (n = 18)	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)		18 (69,2 %)	8 (30,8 %)	
Пороки развития легких (n = 10)						
Мальчики (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 1,276, p = 0,259, df = 1, f = 0,1333, p > 0,05	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,333$, p = 0,564, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05
Девочки (n = 6)	0 (0 %)	6 (100,0 %)		6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)						
Мальчики (n = 8)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 0,375, p = 0,541, df = 1, f = 1,0000, p > 0,05	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	$\chi^2 = 0,281$, p = 0,596, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05
Девочки (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	
Облитерирующие бронхиолиты (n = 12)						
Мальчики (n = 6)	0 (0 %)	6 (100,0%)	$\chi^2 =$ 3,375,	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,425$, p = 0,515,

Девочки (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	p = 0,067, df = 1, f = 0,0303, p < 0,05	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	df = 1, f = 0,37285, p > 0,05
--------------------	---------------	---------------	--	------------	------------	-------------------------------------

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов F/F, F/f, f/f полиморфизма FOKI гена VDR между группами с обследуемыми нозологическими формами не выявлено ($\chi^2 = 18,109$, $p > 0,05$, $df = 10$) (табл. 65). При проведении статистического анализа гендерных различий между пациентами первой и второй групп, а также при анализе по отдельным нозологическим формам не обнаружено ($\chi^2 = 0,002$, $p = 0,965$, $df = 1$ и $\chi^2 = 0,059$, $p = 0,808$, $df = 1$ соответственно) (табл. 66).

Таблица 67 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по кратности обострения у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ				Вторичные ХЗЛ			
	1–2 (n = 4)	3–4 (n = 18)	Больше 4 (n = 20)	χ^2 ; p	1–2 (n = 28)	3–4 (n = 16)	Больше 4 (n = 12)	χ^2 ; p
F/F	2 (10,0 %)	10 (50,0 %)	8 (40,0 %)	$\chi^2 =$ 0,929, p = 0,629, df = 2	12 (50,0 %)	8 (33,3 %)	4 (16,7 %)	$\chi^2 =$ 0,778, p ₁ = 0,678, df = 2
F/f + f/f	2 (9,2 %)	8 (36,3 %)	12 (54,5 %)		16 (50,0 %)	8 (25,0 %)	8 (25,0 %)	
Аллели	(n = 6)	(n = 26)	(n = 32)	χ^2 ; p	(n = 44)	(n = 24)	(n = 18)	χ^2 ; p
F	4 (9,6 %)	18 (42,8 %)	20 (47,6 %)	$\chi^2 =$ 0,291, p = 0,865, df = 2	28 (51,9 %)	16 (29,6 %)	10 (18,5 %)	$\chi^2 =$ 0,571, p ₂ = 0,752, df = 2
f	2 (9,2 %)	8 (36,3 %)	12 (54,5 %)		16 (50,0 %)	8 (25,0 %)	8 (25,0 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

В ходе исследования был проведен поиск ассоциаций влияния генотипов полиморфизма FOKI гена VDR на фенотипические характеристики ХЗЛ у детей. Рассматривалось влияние полиморфизмов и аллелей на такие клинические критерии, как тяжесть и кратность обострений, степень ДН как основного маркера тяжести, характер микробиоты дыхательных путей в контексте длительности выделения грамотрицательной микрофлоры, а также резюмировались показатели функциональных

методов исследования (спирография) и варианты морфологических изменений в легких по данным КТ (табл. 67).

Таблица 68 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по кратности обострения у детей с учетом нозологий

Генотипы	F/F	F/f +f/f	χ^2 ; p	F	f	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)						
1–2 (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,153$, p = 0,927, df = 2	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	$\chi^2 = 0,056$, p = 0,973, df = 2
3–4 (n = 14)	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)		14 (70,0 %)	6 (30,0 %)	
Больше 4 (n = 12)	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)		12 (66,7 %)	6 (33,3 %)	
Муковисцидоз (n = 34)						
1–2 (n = 20)	8 (40,0 %)	12 (60,0 %)	$\chi^2 = 1,354$, p = 0,509, df = 2	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)	$\chi^2 = 0,453$, p = 0,798, df = 2
3–4 (n = 8)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)		8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	
Больше 4 (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)		6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	
Пороки развития легких (n = 10)						
1–2 (n = 2)	0 (0 %)	2 (100,0 %)	$\chi^2 = 1,667$, p = 0,435, df = 2	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 2,400$, p = 0,302, df = 2
3–4 (n = 6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)		6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	
Больше 4 (n = 2)	0 (0 %)	2 (100,0 %)		0 (0 %)	2 (100,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)						
1–2 (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	$\chi^2 = 6,667$, p = 0,036, df = 2	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	$\chi^2 = 2,250$, p = 0,325, df = 2
3–4 (n = 2)	2 (100,0 %)	0 (0 %)		2 (100,0 %)	0 (0 %)	
Больше 4 (n = 4)	0 (0 %)	4 (100,0 %)		4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	
Облитерирующий бронхиолит (n = 12)						
1–2 (n = 0)	0 (0 %)	0 (0 %)	–	0 (0 %)	0 (0 %)	–
3–4 (n = 4)	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)		4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	
Больше 4 (n = 8)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)		8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Тяжесть и кратность обострений являются одними из главных фенотипических характеристик ХЗЛ, на основании которых проводится оценка тяжести течения заболевания и его дальнейший прогноз. Согласно данным, представленным в таблице 68, у пациентов первой группы тяжелое обострение наблюдалось у 80,0 % с сочетанным

генотипом F/f + f/f и у 20,0 % – с генотипом F/F. У детей с менделирующими заболеваниями и пороками развития легких распределение по генотипам было следующим: 37,5 и 62,5 % соответственно. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, тяжелые обострения и их высокая кратность преобладали у детей с полиморфными вариантами, содержащих в своем составе мутантный аллель f (табл. 69, 70).

Таблица 69 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по степени тяжести обострения у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ			Вторичные ХЗЛ		
	Степень тяжести					
	Средняя (n = 32)	Тяжелая (n = 10)	χ^2 ; p	Средняя (n = 40)	Тяжелая (n = 16)	χ^2 ; p
F/F	18 (90,0 %)	2 (10,0 %)	$\chi^2 = 2,692$, p = 0,101, df = 1, f = 0,07090, p > 0,05	18 (75,0 %)	6 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,036$, p ₁ = 0,850, df = 1
F/f + f/f	14 (63,7 %)	8 (36,3 %)		32 (76,2 %)	10 (23,8 %)	
Аллели	(n = 46)	(n = 18)	χ^2 ; p	(n = 82)	(n = 24)	χ^2 ; p
F	32 (76,2 %)	10 (23,8 %)	$\chi^2 = 0,590$, p = 0,443, df = 1	50 (78,2 %)	14 (21,8 %)	$\chi^2 = 0,054$, p ₂ = 0,816, df = 1
f	14 (63,7 %)	8 (36,3 %)		32 (76,2 %)	10 (23,8 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

У пациентов прогрессирование заболевания легких достаточно значимо определяется воспалением и хронической респираторной инфекцией.

Статистический анализ данных показал, что достоверных различий между пациентами с различными генотипами и аллелями по полиморфизму FokI гена VDR в призме микробиологического пейзажа дыхательных путей и частоты встречаемости хронического высева грамотрицательной микрофлоры ни в первой, ни во второй группах не выявлено ($\chi^2 = 0,648$, p = 0,724, df = 2 и $\chi^2 = 0,145$, p = 0,931, df = 2 соответственно) (табл. 71, 72).

Таблица 70 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по степени тяжести обострения у детей с различными нозологическими формами ХЗЛ

Степень тяжести	F/F	F/f + f/f	χ^2 ; p	F	f	χ^2 ; p
Хронический бронхит (n = 30)						
Средняя (n = 24)	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)	$\chi^2 = 0,410$ p = 0,522 df = 1 f = 0,37778 p > 0,05	24 (70,6 %)	10 (29,4 %)	$\chi^2 = 0,060$ p = 0,806 df = 1 f = 0,70135 p > 0,05
Тяжелая (n = 6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)		6 (60,0 %)	4 (40,0 %)	
Муковисцидоз (n = 34)						
Средняя (n = 28)	12 (42,9 %)	16 (57,1 %)	$\chi^2 = 0,372$, p = 0,543, df = 1, f = 0,38720, p > 0,05	28 (63,6 %)	16 (36,4 %)	$\chi^2 = 0,047$ p = 0,828 df = 1 f = 0,69828 p > 0,05
Тяжелая (n = 6)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)		6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	
Пороки развития легких (n = 10)						
Средняя (n = 8)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)	$\chi^2 = 0,039$, p = 0,844, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	$\chi^2 = 0,571$, p = 0,450, df = 1, f = 0,23333, p > 0,05
Тяжелая (n = 2)	0 (0 %)	2 (100,0 %)		0 (0 %)	2 (100,0 %)	
Первичные иммунодефициты (n = 12)						
Средняя (n = 4)	4 (100,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 3,375$, p = 0,067, df = 1	4 (100,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 1,004$, p = 0,317, df = 1
Тяжелая (n = 8)	2 (25,0 %)	6 (75,0 %)		8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	
Облитерирующие бронхиолиты (n = 12)						
Средняя (n = 8)	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	$\chi^2 = 1,172$, p = 0,280, df = 1, f = 0,20808, p > 0,05	8 (66,7 %)	4 (33,3 %)	$\chi^2 = 0,078$, p = 0,780, df = 1, f = 0,64792, p > 0,05
Тяжелая (n = 4)	0 (0 %)	4 (100,0 %)		4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

Однако при генотипах F/f + f/f смешанная флора превалировала в характере микробиоты дыхательных путей (у пациентов у первой группы в 100 % случаев, у второй – 66,7 %), но статистическая значимость не достигала порогового уровня в связи с небольшой когортой пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Таблица 71 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по характеру микробиоты дыхательных путей у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ				Вторичные ХЗЛ			
	Сме- шанная флора (n = 4)	Грам+ (n = 38)	Грам– (n = 0)	χ^2 ; p	Смешан- ная флора (n = 12)	Грамм + (n = 36)	Грамм – (n = 8)	χ^2 ; p
F/F	0 (0 %)	20 (100 %)	0 (0 %)	–	4 (16,7 %)	16 (66,6 %)	4 (16,7 %)	$\chi^2 =$ 0,648, $p_1 =$ 0,724, df = 2
F/f + f/f	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	0 (0 %)		8 (24,9 %)	20 (62,6 %)	4 (12,5 %)	
Аллели	(n = 8)	(n = 56)	(n = 0)	χ^2 ; p	(n = 20)	(n = 54)	(n = 12)	χ^2 ; p
F	4 (9,6 %)	38 (90,4 %)	0 (0 %)	–	12 (22,3 %)	34 (62,9 %)	8 (14,8 %)	$\chi^2 =$ 0,145 $p_2 =$ 0,931 df = 2
f	4 (18,2 %)	18 (81,8 %)	0 (0 %)		8 (25 %)	20 (62,5 %)	4 (12,5 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 72 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR с учетом длительности высева патогенной микрофлоры у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ			Вторичные ХЗЛ		
	Персисти- рующая (n = 26)	Хрониче- ская (n = 16)	χ^2 ; p	Персисти- рующая (n = 20)	Хрониче- ская (n = 36)	χ^2 ; p
F/F	10 (50,0 %)	10 (50,0 %)	$\chi^2 =$ 1,432, $p = 0,232$, df = 1	8 (36,4 %)	14 (63,6 %)	$\chi^2 = 0,042$, $p_1 =$ 0,839, df = 1
F/f + f/f	16 (81,3 %)	6 (18,7 %)		12 (35,3 %)	22 (64,7 %)	
Аллели	(n = 42)	(n = 22)	χ^2 ; p	(n = 30)	(n = 58)	χ^2 ; p
F	26 (61,9 %)	16 (38,1 %)	$\chi^2 =$ 0,347, $p = 0,557$, df = 1	18 (33,4 %)	36 (66,6 %)	$\chi^2 = 0,002$, $p_2 =$ 0,967, df = 1
f	16 (81,3 %)	6 (18,7 %)		12 (35,3 %)	22 (64,7 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

ДН во время обострения является основным фактором, обуславливающим тяжесть состояния пациента, и ассоциирована с нарушением газообмена вследствие выраженного воспаления и нарушения морфологических структур легкого.

Согласно данным, приведенным в таблице 73, наблюдается незначительное превалирование развития тяжелых форм острой дыхательной недостаточности при мутантных генотипах: 63,7 % – при первичных ХЗЛ и 75,0 % – при вторичных. Но

статистическая значимость различий не достигает уровня 95 % ($\chi^2 = 5,250$, $p = 0,155$, $df = 2$ и $\chi^2 = 5,133$, $p = 0,163$, $df = 2$ соответственно). При статистическом анализе дифференсов по тяжести ДН между аллелями F и f в первой и второй группах также не выявлено ($\chi^2 = 1,179$, $p = 0,759$, $df = 2$ и $\chi^2 = 2,110$, $p = 0,550$, $df = 2$ соответственно).

Согласно глобальной программе диагностики ХЗЛ 2011 г., спирограмма является приоритетным методом исследования для определения показателей изменения воздушного потока и емкости легких. У всех пациентов старше 5 лет была проведена спирография, при этом наблюдался смешанный характер изменений ФВД.

Таблица 73 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по степени ДН в период обострения у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ				Вторичные ХЗЛ			
	Степень			χ^2 ; p	Степень			χ^2 ; p
	0 (n = 4)	I (n = 16)	II–III (n = 22)		0 (n = 28)	I (n = 12)	II–III (n = 16)	
F/F	2 (11,2 %)	8 (44,4 %)	8 (44,4 %)	$\chi^2 = 5,250$, $p = 0,155$, $df = 2$	16 (66,6 %)	4 (16,7 %)	4 (16,7 %)	$\chi^2 = 5,133$, $p_1 = 0,163$, $df = 2$
F/f + f/f	2 (8,4 %)	8 (33,3 %)	14 (58,3 %)		12 (37,5 %)	8 (25,0 %)	12 (37,5 %)	
Ал- лели	(n = 6)	(n = 24)	(n = 48)	χ^2 ; p	(n = 40)	(n = 20)	(n = 24)	χ^2 ; p
F	46 (54,9 %)	16 (19,0 %)	22 (26,1 %)	$\chi^2 = 1,179$, $p = 0,759$, $df = 2$	28 (51,8 %)	12 (22,2 %)	14 (26,0 %)	$\chi^2 = 2,110$, $p_2 = 0,550$, $df = 2$
f	2 (6,3 %)	8 (25,0 %)	22 (68,7 %)		12 (37,5 %)	8 (25,0 %)	12 (37,5 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Результаты статистического анализа свидетельствуют о достоверном превалировании генотипа F/F у детей с легкими обструктивными и рестриктивными изменениями (не более 80 % от нормы) ($\chi^2 = 12,735$, $p = 0,002$, $df = 2$) и доминирование генотипов, содержащих мутантный аллель f, у пациентов с умеренными показателями снижения ФЖЕЛ ($\chi^2 = 6,777$, $p = 0,034$, $df = 2$) и ОФВ1 ($\chi^2 = 12,735$, $p = 0,002$, $df = 2$) во второй группе (табл. 74–76). Достоверных ассоциаций между частотой встречаемости дикого и мутантного аллеля полиморфизма FOKI гена VDR у детей

с различной степенью изменения скоростных показателей по данным спирограммы не выявлено.

Таблица 74 – Распределение генотипов и вариантных полиморфизма FOKI гена VDR в зависимости от степени нарушения ОФВ1 у детей с ХЗЛ

Генотипы	Первичные ХЗЛ				Вторичные ХЗЛ			
	Легкие (n = 10)	Сред- ние (n = 14)	Выра- женные (n = 4)	χ^2 ; p	Легкие (n = 6)	Сред- ние (n = 14)	Выра- женные (n = 18)	χ^2 ; p
F/F	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 4,200$, p = 0,123, df = 2	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)	8 (50,0 %)	$\chi^2 = 12,735$, p ₁ = 0,002, df = 2
F/f + f/f	4 (25,0 %)	8 (50,0 %)	4 (25,0 %)		0 (0 %)	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	
Аллели	n = 14	n = 22	n = 8	χ^2 ; p	n = 6	n = 26	n = 28	χ^2 ; p
F	10 (35,8 %)	14 (50,0 %)	4 (14,2 %)	$\chi^2 = 1,010$, p = 0,604, df = 2	6 (15,5 %)	14 (36,8 %)	18 (47,7 %)	$\chi^2 = 4,492$, p ₂ = 0,106, df = 2
f	4 (25,0 %)	8 (50,0 %)	4 (25,0 %)		0 (0 %)	12 (54,5 %)	10 (45,5 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Таблица 75 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR в зависимости от степени нарушения ФЖЕЛ у детей с ХЗЛ

Гено- типы	Первичные ХЗЛ				Вторичные ХЗЛ			
	Легкие (n = 8)	Средние (n = 20)	Выра- женные (n = 0)	χ^2 ; p	Легкие (n = 8)	Сред- ние (n = 12)	Выра- женные (n = 18)	χ^2 ; p
F/F	4 (33,4 %)	8 (66,6 %)	0 (0 %)	–	6 (37,5 %)	2 (12,5 %)	8 (50,0 %)	$\chi^2 = 6,777$, p ₁ = 0,034, df = 2
F/f + f/f	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)	0 (0 %)		2 (9,2 %)	10 (45,4 %)	10 (45,4 %)	
Аллели	n = 12	n = 32	n = 0	χ^2 ; p	n = 10	n = 22	n = 28	χ^2 ; p
F	8 (28,6 %)	20 (71,4 %)	0 (0 %)	–	8 (21,2 %)	12 (31,5 %)	18 (47,3 %)	$\chi^2 = 1,939$, p ₂ = 0,380, df = 2
f	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)	0 (0 %)		2 (9,2 %)	10 (45,4 %)	10 (45,4 %)	

Примечание: p₁ – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p₂ – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

Характер изменений на КТ легких отражает степень морфологических трансформаций и свидетельствует о тяжести течения недуга. При статистическом анализе выявлено превалирование сочетания генотипов F/f + f/f у детей с распростра-

ненным пневмофиброзом ($\chi^2 = 4,331$, $p = 0,038$, $df = 1$) при первичных ХЗЛ. Ассоциаций генотипов с развитием бронхоэктазов в первой и во второй группе не найдено ($\chi^2 = 0,021$, $p = 0,884$, $df = 1$, $\chi^2 = 0,264$, $p = 0,608$, $df = 1$ соответственно).

Таблица 76 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR в зависимости от характера изменений на КТ легких

Бронхоэктазы						
Гено- типы	Первичные ХЗЛ			Вторичные ХЗЛ		
	Имеются (n = 12)	Отсутствуют (n = 30)	χ^2 ; p	Имеются (n = 22)	Отсутствуют (n = 34)	χ^2 ; p
F/F	6 (30,0 %)	14 (70,0 %)	$\chi^2 = 0,021$, p = 0,884, df = 1	8 (33,4 %)	16 (66,6 %)	$\chi^2 = 0,264$, p ₁ = 0,608, df = 1
F/f + f/f	6 (27,3 %)	16 (72,7 %)		14 (43,8 %)	18 (56,2 %)	
Аллели	n = 18	n = 46	χ^2 ; p	n = 36	n = 50	χ^2 ; p
F	12 (28,6 %)	30 (71,4 %)	$\chi^2 = 0,033$, p = 0,855, df = 1	22 (40,8 %)	32 (59,2 %)	$\chi^2 = 0,075$, p ₂ = 0,785, df = 1
f	6 (27,3 %)	16 (72,7 %)		14 (43,8 %)	18 (56,2 %)	
Распространенный пневмофиброз						
Гено- типы	Имеются (n = 36)	Отсутствуют (n = 6)	χ^2 ; p	Имеются (n = 52)	Отсутствуют (n = 4)	χ^2 ; p
F/F	20 (100 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 4,331$, p = 0,038, df = 1, f = 0,02161, p < 0,05	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)	$\chi^2 = 0,050$, p ₁ = 0,823, df = 1, f = 1,00000, p ₁ > 0,05
F/f + f/f	16 (72,8 %)	6 (27,2 %)		30 (93,8 %)	2 (6,2 %)	
Аллели	n = 52	n = 12	$\chi^2 = 0,860$, p = 0,354, df = 1	n = 80	n = 6	$\chi^2 = 0,055$, p ₂ = 0,815, df = 1, f = 1,00000, p ₂ > 0,05
F	36 (85,8 %)	6 (14,2 %)		50 (92,6 %)	4 (7,4 %)	
f	16 (72,8 %)	6 (27,2 %)		30 (93,8 %)	2 (6,2 %)	

Примечание: p_1 – по исследуемому показателю внутри группы по генотипам; p_2 – по исследуемому показателю внутри группы по аллелям.

У детей хронические заболевания бронхолегочной системы ассоциируются с иными типами патологических состояний, что может быть обусловлено едиными патогенетическими механизмами (в частности, формирование заболеваний назофарингиальной зоны место при МВ и ПЦД), длительным гипоксическим состоянием и медикаментозной терапией, а также возможностью формирования за счет воздействия средовых факторов.

Таблица 77 – Распределение генотипов и вариантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR по частоте коморбитных состояний у детей с ХЗЛ

Сопутствующая патология	Первичные ХЗЛ (n = 42)			Вторичные ХЗЛ (n = 56)		
	Генотипы		χ^2 ; p	Генотипы		χ^2 ; p
	F/F	F/f + f/f		F/F	F/f + f/f	
Поллипоз носа, гаймориты (n = 30)	16 (53,3 %)	14 (46,7 %)	$\chi^2 = 0,690$, p = 0,407, df = 1, f = 0,31475, p > 0,05	10 (29,4 %)	24 (70,6 %)	$\chi^2 = 6,838$, p = 0,009, df = 1
Нарушение кишечного всасывания (n = 0)	—	—	—	16 (50,0 %)	16 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,507$, p = 0,477, df = 1
Гастриты, язвенная болезнь желудка (n = 0)	—	—	—	6 (75,0 %)	2 (25,0 %)	$\chi^2 = 2,247$, p = 0,134, df = 1, f = 0,11954, p > 0,05
Панкреатиты (n = 6)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	$\chi^2 = 0,099$, p = 0,753, df = 1, f = 0,66533, p > 0,05	16 (42,1 %)	22 (57,9 %)	$\chi^2 = 0,084$, p = 0,772, df = 1
Заболевания печени (n = 4)	0 (0 %)	4 (100,0 %)	$\chi^2 = 1,664$, p = 0,198, df = 1	10 (55,6 %)	8 (44,4 %)	$\chi^2 = 0,759$, p = 0,384, df = 1
Неврологические заболевания (n = 14)	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	$\chi^2 = 3,448$, p = 0,064, df = 1	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)	$\chi^2 = 0,002$, p = 0,961, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05
Сахарный диабет (n = 0)	—	—	—	2 (100,0 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 0,785$, p = 0,376, df = 1, f = 0,19287, p > 0,05
Заболевания щитовидной железы (n = 2)	0 (0 %)	2 (100,0 %)	$\chi^2 = 0,431$, p = 0,512, df = 1, f = 0,48897 p > 0,05	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,084$, p = 0,772, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05
Задержка полового развития (n = 0)	—	—	—	4 (50,0 %)	4 (50,0 %)	$\chi^2 = 0,002$, p = 0,966, df = 1, f = 1,00000, p > 0,05

Примечание: p – по исследуемому показателю внутри группы.

В то же время обсуждается роль генетических предикторов в развитии коморбидных состояний. В связи с этим проанализировали влияние полиморфизма FOKI гена VDR на частоту развития и характер сопутствующих заболеваний у детей с ХЗЛ.

Согласно данным, представленным в таблице 77, выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости заболевания назофарингеальной зоны у детей второй группы. Возможно, полиморфизмы F/f +f/f оказывают синергическое действие на основной генетический дефект, обуславливающий основное заболевание ($\chi^2 = 6,838$, $p = 0,009$, $df = 1$). Иных статистически значимых сопряжений генотипов с частотой сопутствующих заболеваний печени, поджелудочной железы, заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета у пациентов первой и второй групп не выявлено.

Анализ влияния данного полиморфизма на частоту переломов трубчатых костей ($\chi^2 = 0,287$, $p = 0,593$, $df = 1$, $f = 0,47685$, $p > 0,05$ для первой группы и $\chi^2 = 0,050$, $p = 0,823$, $df = 1$, $f = 1,0000$, $p > 0,05$ для второй группы), компрессионных переломов тел позвонков (первичные ХЗЛ $\chi^2 = 0,023$, $p = 0,880$, $df = 1$, $f = 1,0000$, $p > 0,05$; вторичные ХЗЛ $\chi^2 = 0,002$, $p = 0,966$, $df = 1$, $f = 1,00000$, $p > 0,05$) статистически значимых различий между генотипами не выявил (рис. 8, 9).

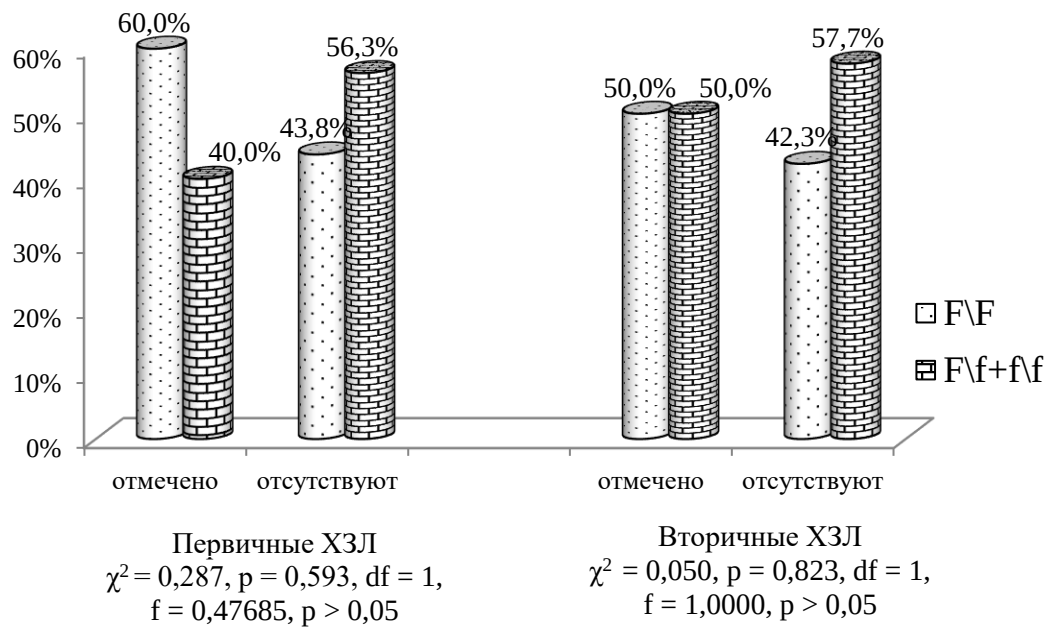


Рисунок 8 – Распределение генотипов полиморфизма FOKI гена VDR по частоте встречаемости переломов трубчатых костей у детей с ХЗЛ

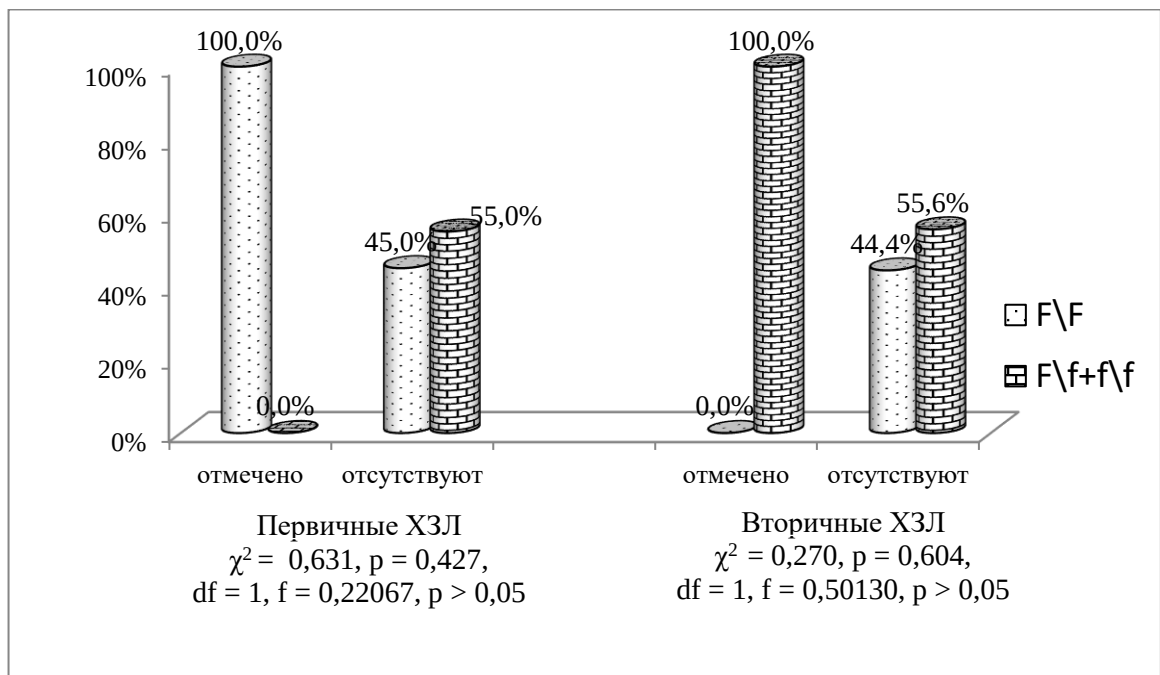


Рисунок 9 – Распределение генотипов полиморфизма FOKI гена VDR по частоте встречаемости переломов компрессионных у детей с ХЗЛ

Согласно дизайну исследования, был проанализирован уровень VD в зависимости от генотипов полиморфизма FOKI (рис. 10).

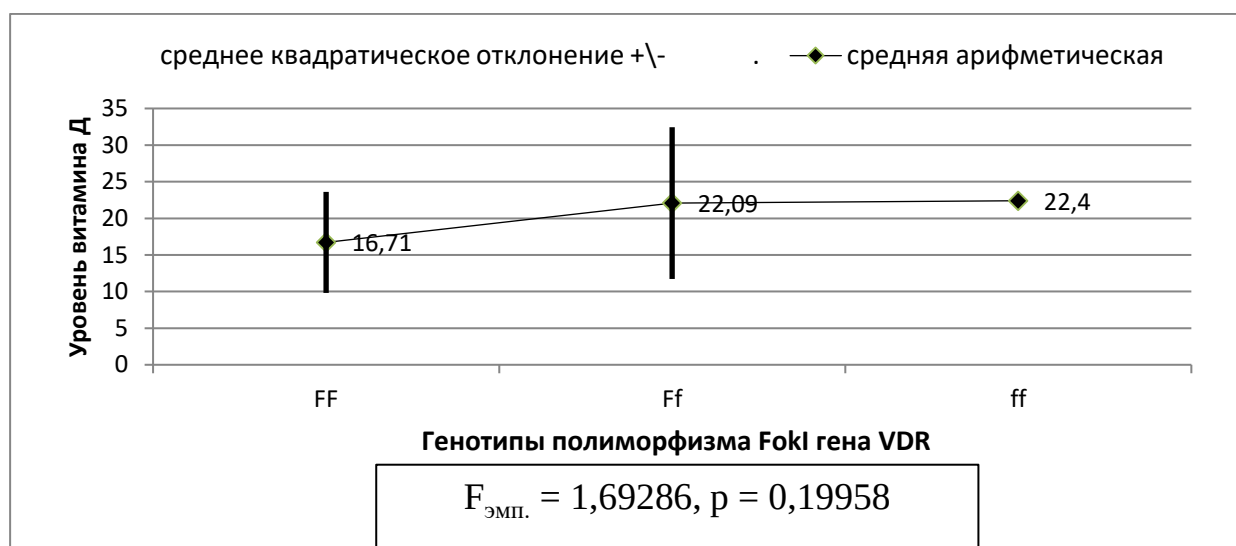


Рисунок 10 – Значения VRD в зависимости от генотипов полиморфизма FOKI гена VDR у пациентов ХЗЛ

При анализе генотипов полиморфизма FOKI в контексте определения VD-статуса у обследуемой когорты статистически значимых результатов получено не было ($F_{\text{эмп.}} = 1,69286, p = 0,19958$), однако отмечено, что мутантный аллель f чаще встречался при более высоких показателях VD. Объяснение полученных результатов исследования в литературе не найдено.

Таким образом, резюмируя проведенную работу, можно утверждать, что полиморфизм FOKI гена VDR не оказывает выраженного фенотипического воздействия на течение ХЗЛ у детей. Исходя из вышеизложенного, на данном этапе полиморфизм FOKI гена VDR не может быть рекомендован с целью прогнозирования течения хронических бронхолегочных заболеваний и персонифицированного подбора VD. Возможно, реализация фенотипического влияния полиморфизма FOKI гена VDR происходит в более старшем возрасте, что диктует актуальность продолжения данного исследования у взрослой когорты больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические заболевания легких являются наиболее сложным разделом детской пульмонологии. В настоящее время эти недуги представлены большим разнообразием нозологических форм, сгруппированных согласно современной классификации заболеваний легких у детей, принятой и утвержденной на специальном заседании 18-го Национального конгресса по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 12 декабря 2008 г.).

Хроническое поражение системы жизнеобеспечения, а именно – органов дыхания, ассоциировано с постоянным интоксикационным синдромом, гипоксией, изменениями в системе иммунитета, что ведет к ранней инвалидизации больных, необходимости постоянного проведения лечебных мероприятий, снижению продолжительности жизни, высоким экономическим затратам. Это обуславливает медико-социальную значимость данной группы заболеваний.

В настоящее время ведется активный поиск основных предикторов развития и тяжести течения ХЗЛ для понимания патогенетических основ и формирования персонифицированного подхода к терапии.

Особое внимание исследователей сегодня привлекают плеiotропные эффекты VD и его рецептора за счет гормоноподобного действия на различные виды обмена и систему воспаления. Известно, что биологически активная форма VD, основной функцией которой является стимуляция абсорбции кальция и фосфора, опосредованно модулирует иммунологический ответ.

Эффект 1,25-дигидроксикальциферола проявляется в активации моноцитов, стимуляции клеточного звена иммунитета, супрессии пролиферации лимфоцитов, продукции иммуноглобулинов и синтезе цитокинов. В то же время активная форма метаболита VD обладает способностью связывать внеклеточный актин и эндотоксин, что имеет позитивное значение при тяжелых инфекциях респираторного тракта. Согласно современным представлениям, изучение оси: витамин D и его рецептор (рецептор витамина D (VDR)) является основополагающим для понимания

регуляции иммунных механизмов, влияющих опосредованно на степень активности воспалительного процесса и течение бронхолегочного заболевания. Иммуномодулирующее влияние осуществляется через рецепторы (VDR), которые находятся на иммунокомпетентных клетках, а именно макрофагах, Т- и В-лимфоцитов (CD 4, CD 25, Th 0, Th1, Th2) дендритных клетках.

Наиболее репрезентативные результаты поиска связи VD с изменением легочной функции представлены при БА, саркоидозе и ХОБЛ во взрослой когорте пациентов. В то же время в детской популяции научные труды, освещающие данную проблему, малочисленны и противоречивы.

По данным современной медицинской литературы, уровень VD и его плеiotропное действие ассоциировано с генетическими полиморфизмами VDR, в связи с чем происходит активный перенос внимания на изучение иммуногенетических основ обмена и клеточного влияния данного жирорастворимого витамина.

На сегодняшний день имеются фрагментарные исследования, отражающие влияние генетических полиморфизмов рецептора VD на течение отдельных нозологических форм хронических заболеваний у детей. В то же время уточнение генетических предикторов течения ХНЗЛ позволит выявить патогенетические основы заболеваний и создать базу для формирования персонифицированного подхода в терапии VD у данной категории больных.

Целью представленного исследования являлось установить влияние сывороточного кальцидиола и молекулярно-генетических детерминант обмена витамина D на течение хронических заболеваний легких у детей.

Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести сравнительную характеристику и выявить особенности течения на современном этапе у больных с первичными и вторичными ХЗЛ согласно клинико-anamnestическим и инструментальным методам обследования.
2. Определить клиническую значимость изменения уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей с гетерогенными механизмами развития хронической бронхолегочной патологии.

3. Провести сравнительную характеристику клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных методов исследования у детей с различными этиопатогенетическими механизмами развития ХЗЛ в фокусе полиморфизма BSMI гена VDR.

4. Установить клинико-диагностическое значение сывороточного кальцидиола в зависимости от полиморфных вариантов FOKI гена VDR у детей с хроническими заболеваниями легких.

Для решения поставленной цели проведено комплексное обследование 98 пациентов в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней с различными нозологическими формами, относящимися к ХЗЛ. Больные проходили лечение в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани в период с 2016 по 2019 гг.

Согласно дизайну исследования, все пациенты были разделены на две группы.

Первую группу составили дети в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($7,67 \pm 0,54$ лет) с хроническими заболеваниями, сформированными первоначально на здоровой легочной ткани ($n = 42$). В данную группу вошли пациенты с диагнозами «хронический бронхит» ($n = 30$, средний возраст $8,0 \pm 0,67$) и «облитерирующий бронхит» ($n = 12$, средний возраст $6,83 \pm 0,84$).

Вторая группа представлена детьми в возрасте с 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев 29 дней ($8,77 \pm 0,75$ лет) со вторичными ХЗЛ, а именно – МВ ($n = 34$, средний возраст $9,0 \pm 1,09$), первичными иммунодефицитами ($n = 12$, средний возраст $10,67 \pm 1,05$) и пороками развития легких ($n = 10$, средний возраст $6,60 \pm 1,27$).

Группа первичных иммунодефицитных состояний была представлена заболеваниями, ассоциированными с нарушением гуморального и клеточного звеньев иммунитета, приводящими к хроническому воспалительному процессу с формированием необратимых изменений в респираторном тракте. Пороки развития легких у обследуемых детей включали в себя кистозную и простую мальформацию, несоостоятельность хрящевых колец бронхов 4–8 порядков (синдром Вильямса–Кэмбела).

Контрольная группа для определения уровня VD и генетического типирования состояла из условно здоровых детей в возрасте от 3 до 17 лет 11 месяцев 29 дней в количестве 93 человек, которые проходили плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях.

Для решения поставленных задач всем пациентам проводилось исследование согласно стандартам оказания медицинской помощи с учетом соответствующей нозологии:

- на основе собственных наблюдений и данных анализа медицинской документации, заключения узких специалистов;
- полный комплекс клинико-лабораторных методов обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, в который входит определение С-реактивного белка, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина); определялся характер микробиоты дыхательных путей (мазок с задней стенки глотки, мокрота, бронхоальвеолярная жидкость);
- спектр инструментальных исследований был представлен данными бронхофонограммы у детей младшего возраста и спирографии у пациентов старше 6 лет, компьютерной томограммы или рентгенографии органов грудной клетки, а также по показаниям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Независимо от нозологической формы исследование дополнительно включало в себя:

- анкетирование с помощью специально разработанной анкеты-опросника для анализа характера течения заболевания;
- определение общего гидроксикальциферола в сыворотке крови методом ИФА с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Техсистемс»;
- применение молекулярно-генетических методов с целью определения полиморфизмов FOKI и BSMI (283 G > A) гена VDR. Для выполнения данного анализа производили выделение тотальной ДНК из лейкоцитов венозной крови с использова-

нием: ЭДТА, SDS (фирма «Helicon»), фенол (фирма «AcrosOrganics», USA), протеиназы К (фирма «Helicon»). Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистическую обработку результатов исследования проводили общепринятыми методами вариационной статистики (а именно: средняя арифметическая, среднее квадратическое отклонение, ошибка средней арифметической, t-критерий Стьюдента. Для анализа сведений о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска в данной работе использован непараметрический метод – критерий χ^2 Пирсона. В том случае, если число ожидаемого явления было меньше 10 хотя бы в одной ячейке, при анализе четырехпольных таблиц рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, а если менее 5, то критерий Фишера. Для оценки ассоциации генотипов и аллелей изучаемых генов с патологическим фенотипом вычисляли показатель отношение шансов – OR. При сравнении 3 и более независимых выборок в качестве статистического параметра использовали дисперсионный анализ ANOVA. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью офисных приложений пакета Microsoft (электронных таблиц Excel и программы STATISTICA 10) с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от распределения признака. Критический уровень значимости принимался меньше или равным 0,05.

На сегодняшний день практика клинических наблюдений свидетельствует о том, что хронические бронхолегочные заболевания у детей подверглись существенной трансформации в течение последних 10 лет, что связано с улучшением диагностики и появлением инновационных методов лечения.

Тяжесть бронхолегочного процесса оценивается в фокусе кратности обострений, степени дыхательной недостаточности и анализа характера микробиоты дыхательных путей. Согласно полученным данным, у пациентов из второй группы обострения хронического бронхолегочного процесса диагностировались статистически реже, чем у детей первой группы ($\chi^2 = 18,495$, $p < 0,001$, $df = 2$). В первую

очередь, данная тенденция касается больных с муковисцидозом и первичными иммунодефицитами. Выявленный тренд ассоциирован с наличием постоянной базисной противовоспалительной терапии у данной когорты больных (муколитики, ингаляционные и системные антибактериальные препараты), что обеспечивает более длительную ремиссию. У пациентов в первой группе, в основном за счет детей с хроническим бронхитом, обострения, требующие госпитализации, регистрировали статистически чаще, а именно – 3–4 и более раз в год ($\chi^2 = 7,443$, $p = 0,025$, $df = 2$). Высокая кратность обострений связана, с одной стороны, с отсутствием постоянной медикаментозной терапии, что присуще вторичным ХЗЛ, с другой – с высоким уровнем социализации пациентов и повышением риска инфицирования вирусными и бактериальными агентами, являющимися основными триггерами обострения.

Тяжесть течения ХЗЛ ассоциирована не только с частотой, но и со степенью выраженности воспалительного процесса в респираторном тракте. При статистическом анализе количество среднетяжелых и тяжелых обострений в группах статистически значимо не отличались ($\chi^2 = 0,279$, $p = 0,598$, $df = 1$). При разделении по нозологическим формам отмечено, что при хроническом бронхите, муковисцидозе, пороках развития легких и облитерирующем бронхиолите степень тяжести в подавляющем большинстве случаев оценена как среднетяжелая. В то же время доказано, что при первичных иммунодефицитных состояниях статистически значимо чаще диагностировались тяжелые обострения ($\chi^2 = 9,077$, $p = 0,003$, $df = 1$, $f = 0,00223$, $p < 0,05$). Это связано с неконтролируемым воспалительным процессом, обусловленным основным генетическим дефектом.

Согласно дизайну исследования, были проанализированы не только кратность и тяжесть обострений, но и степень острой дыхательной недостаточности, так как она является основной характеристикой выраженности воспалительного процесса респираторного тракта. Согласно статистическим данным, между группами получены различия ($\chi^2 = 17,884$, $p < 0,001$, $df = 2$). А именно – при первичных ХЗЛ чаще встречается острая дыхательная недостаточность II – III степени, в то

время как у пациентов второй группы статистически значимо преобладает 0–I степень. При распределении по нозологическим формам прослеживается такая же тенденция: при хроническом бронхите в 46,7 % ($n = 14$) и облитерирующим бронхиолите в 66,7 % ($n = 8$) отмечалась острая дыхательная недостаточность II–III степени, в то время как при муковисцидозе – 64,7 % ($n = 22$) и первичных иммунодефицитах – 33,3 % ($n = 4$) реализовали острую дыхательную недостаточность 0 степени.

Таким образом, у детей со вторичными ХЗЛ, несмотря на наличие генетического дефекта или пороков развития бронхиального дерева, обострения наблюдаются реже и протекают легче, что связано с получаемой базисной терапией (в том числе генно-инженерными препаратами) и более низким уровнем социализации.

Микробиологический пейзаж у обследуемых детей отличался разнообразием флоры, что обуславливало специфичность воспалительного процесса, особенность течения основного заболевания, а также определяло тактику терапии. Среди всего многообразия патогенных микроорганизмов оценивали частоту встречаемости стрептококковой, стафилококковой, синегнойной, сепационной и грибковой инфекций. Анализ статистических данных показал преобладание стафилококковой инфекции у пациентов с первичными ХЗЛ и грибковой инфекции у детей из второй группы ($\chi^2 = 5,463$, $p = 0,020$, $df = 1$ и $\chi^2 = 5,814$, $p = 0,016$, $df = 1$, $f = 0,01322$, $p < 0,05$ соответственно).

Согласно статистическим данным, выявлены различия по характеру микробиоты дыхательных путей между группами (грам+ флора отмечена достоверно чаще у детей из первой группы, чем из второй (90,5 и 64,3 % соответственно $\chi^2 = 7,542$, $p = 0,007$, $p < 0,05$). При анализе характера микробного пейзажа дыхательных путей у детей при различных нозологических формах ХЗЛ было выявлено доминирование стафилококковой флоры у пациентов первой группы относительно второй (66,7 и 42,9 % соответственно). В то же время изолированный высев грамотрицательной флоры наблюдался только у пациентов с муковисцидозом. Смешанный характер микробиоты диагностирован как у пациентов с первичными, так и с вторичными ХЗЛ, однако больные второй группы находятся в лидерстве: 21,4 и 9,5 % соответственно.

Грибы рода *Candida* были идентифицированы при микробиологическом исследовании мокроты у больных второй группы ($\chi^2 = 5,814$, $p = 0,016$, $df = 1$, $f = 0,01322$, $p < 0,05$), что объясняется особенностью терапии, а именно – длительным использованием ингаляционных антибиотиков и курсами системных глюкокортикостероидов у обследуемых детей с первичными иммунодефицитами (в связи с сопутствующими заболеваниями).

При анализе длительности высева возбудителя при исследовании микробиоты дыхательных путей выяснено, что хронический вариант (то есть идентификация возбудителя не менее 3 раз в течение 6 месяцев) статистически чаще отмечался у детей второй группы ($\chi^2 = 6,610$, $p = 0,011$, $df = 1$). Основу составили пациенты с муковисцидозом и первичными иммунодефицитами (70,6 и 66,7 % соответственно). Согласно литературе, хроническое инфицирование грам– флоры ассоциировано с повышением активности воспалительного процесса и дальнейшими морфологическими изменениями легких. У детей с заболеваниями, сформированными на первоначально здоровом легком, хроническое носительство наблюдалось лишь у 38,1 % пациентов.

Согласно стандартам оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями легких от 2011 г., определение функциональных показателей по данным спирометрии является золотым стандартом, отражающим функцию легких. Учитывая возрастной состав обследуемой когорты, исследование проводили двумя способами: детям младшего возраста (до 6 лет) с помощью бронхофонографии и детям старше 6 лет, когда становится возможным проведение адекватных дыхательных паттернов, – спирометрии. В зависимости от характера нарушений результаты интерпретировали как рестриктивные, обструктивные или смешанные.

При проведении бронхофонограммы наблюдались изменения проходимости как изолированно нижних дыхательных путей, так и смешанные нарушения средних и нижних отделов. У детей обеих групп преобладали тотальные изменения бронхиального дерева, в то же время при менделирующих заболеваниях количество таких пациентов было больше, а именно – 55,6 и 100,0 % в первой и второй группах соответственно ($\chi^2 = 7,875$, $p = 0,006$, $df = 1$).

При исследовании ФВД методом спирографии доминировали изменения obstructивно-рестриктивного характера. Согласно классификации, провели ранжирование изменений скоростных показателей на легкие (до 80 % от нормы), умеренные (60–80 % от нормы) и тяжелые (ниже 60% от нормы). У детей первой группы преобладали изменения легкой и средней степени, в то время как у пациентов второй группы, а именно – с наследственными заболеваниями, регистрировали низкие скоростные значения (по данным ОФВ $\chi^2 = 8,591$, $p = 0,014$, $df = 2$, по данным ЖЕЛ $\chi^2 = 18,919$, $p < 0,001$, $df = 2$).

ХЗЛ, протекающие на фоне гипоксических проявлений, могут быть ассоциированы с рядом коморбидных состояний, имеющих единые патогенетические механизмы или изолированных от основного недуга. При статистическом анализе выявлены значимые различия между группами. У детей с менделирующими заболеваниями чаще встречались реактивные изменения поджелудочной железы и печени ($\chi^2 = 31,008$, $p < 0,01$, $df = 1$, $f = 0,0000$, $p < 0,05$ и $\chi^2 = 5,814$, $p = 0,016$, $df = 1$, $f = 0,01322$, $p < 0,05$). Поражения печени были представлены жировым гепатозом и циррозом. Видимо, патология печени при вторичных ХЗЛ ассоциирована с главным генетическим дефектом, в частности при муковисцидозе, приводящем к развитию холестаза, нарушению работы гепатоцитов с дальнейшей реализацией морфологических изменений и формированием цирроза. Реактивные изменения поджелудочной железы также ассоциированы с основным генетическим дефектом, который присущ МВ.

При анализе сопутствующей патологии при первичных ХЗЛ выявлено достоверное превосходство по сравнению с пациентами из второй группы по частоте встречаемости заболеваний ЦНС в форме детского церебрального паралича и/или эпилепсии. Подобная ассоциация связана с нарушением санационной способности бронхов у данных больных, что вызвано изменением рефлекторной цепи и терапией противоэпилептическими препаратами, приводящими к хронизации бронхолегочного процесса ($\chi^2 = 6,231$, $p = 0,013$, $df = 1$).

Учитывая влияние VD на фосфорно-кальциевый обмен, костную плотность и ремоделирование костной ткани, проанализировали частоту и характер переломов, встречающихся в анамнезе у обследуемых пациентов.

Согласно данным литературы, использование глюкокортикостероидов обладает большим количеством побочных эффектов, как местных, так и системных. В качестве системных можно рассматривать: депрессии, психозы, повышение артериального давления, миокардиодистрофии, ожирение, тромбоэмболии, отеки, в том числе и уменьшение костной плотности, с формированием более частых и привычных переломов. С первых дней приема кортикостероидов в виде курса наблюдается нарастание силы процессов костной резорбции, это обуславливает ранние потери массы костной ткани, которые присущи стероидному остеопорозу.

Проведя оценку случаев переломов трубчатых костей и тел позвонков выявлено, что лидируют пациенты из первой группы, однако статистически значимые различия со второй группой определены исключительно для переломов трубчатых костей ($\chi^2 = 4,168$, $p = 0,042$, $df = 1$, $f = 0,03811$, $p < 0,05$) (23,8 и 7,1 % соответственно). Видимо, подобная тенденция может быть ассоциирована с характером получаемой терапии, а именно – длительным приемом системных глюкокортикостероидов и антибактериальной терапии из группы фторхинолонов, приводящим к нарушению минерализации костной ткани. Проведен анализ влияния длительности использования глюкокортикостероидов на кратность переломов у пациентов первой и второй групп. Несмотря на то, что переломы в данном исследовании были единичны, выявлено повышение риска их развития у больных, получающих терапию глюкокортикостероидами (ингаляционными и системными) более 6 месяцев. Полученные результаты совпадают с литературными данными.

Одним из перспективных кандидатов в регулировании процессов воспаления при хронических заболеваниях респираторного тракта является витамин D3 за счет его мультифакториального влияния. Согласно дизайну исследования, были проанализированы ассоциации VD-статуса и особенности клинического течения первичных и вторичных ХЗЛ, а также конкретизированы значения VD в сыворотке крови

у здоровых детей Астраханской области для сравнительной характеристики с основной когортой.

VD-статус оценивали как у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ, так и в группе контроля. Анализируя полученные результаты, определили, что во второй группе, у пациентов с менделирующими заболеваниями чаще определяли дефицит VD по сравнению с контрольной группой и с уровнем VD у пациентов первой группы ($\chi^2 = 32,646$, $df = 2$, $p < 0,001$, OR = 6,579, ДИ 3,321–13,035). Вероятно, данная тенденция связана с локализацией VDR в эпителии тонкого и толстого кишечника, бронхов, дистальных отделах канальцев почек, где активные компоненты метаболизма VD и VDR объединяются в эндокринную систему VD, функции которой состоят в способности генерировать биологические реакции в тканях-мишенях за счет геномных механизмов и внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с VDR. Видимо, дефицит 25(OH)D в группе менделирующих заболеваний, основой которой в данном исследовании явились больные с муковисцидозом, связан с этиологически значимым генетическим дефектом, приводящим к нарушению формирования липазы поджелудочной железой, функцией которой является участие в расщеплении жирорастворимых компонентов, в том числе и витаминов А, D, Е, С. Помимо этого, согласно проведенным ранее исследованиям у больных муковисцидозом, причинами гиповитаминоза D считаются: нарушение гидроксилирования VD в печени, снижение уровня VDBP, вследствие фотосенсибилизации при применении антибиотиков фторхинолонового ряда максимальное снижение пребывания больных на солнечном свете, недостаток жировой ткани, а также генетически обусловленное повышение уровня основных провоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), которое приводит к нарушению обмена VD. Не исключается влияние на подобный обмен геномных механизмов ПИД, которые также были включены во вторую подгруппу. Таким образом, достоверное превалирование дефицита VD у пациентов с наследственными заболеваниями относительно первой группы ($\chi^2 = 32,646$, $df = 2$, $p < 0,001$), связано с основными этиологическими значимыми генетическими дефектами, обуславливающими нарушение обмена VD. При анализе показателей у больных первой группы, статистически

значимо чаще отмечалась недостаточность VD ($\chi^2 = 35,546$, $df = 1$, $p < 0,001$), что, видимо, ассоциировано с отсутствием генетически детерминированных изменений, приводящих к хроническому воспалению. с одной стороны. и синдрому мальабсорбции. с другой, которые наблюдались у пациентов со вторичными ХЗЛ. Полученные результаты совпадают с итогами исследований во взрослой когорте у пациентов с ХОБЛ, где также превалировали показатели, характерные для недостаточности VD.

Согласно полученным результатам, более чем у 60 % детей контрольной группы были выявлены референтные значения VD, однако в 35 % случаев отмечалось снижение уровня VD различной степени, а именно – дефицит (22,6 %) и недостаточность VD (12,9 %). Данные исследования отображают неблагоприятную ситуацию гиповитаминоза D у детей в Астраханской области как части глобальной медико-социальной проблемы D-дефицита мирового масштаба. Полученные в данном исследовании результаты имеют ряд отличий от эпидемиологических трендов VD в других регионах. Так, при анализе амбулаторных карт детей Московской области в 2017 г. нормативные значения VD выявлены у 38 % пациентов клиники ($39,7 \pm 9,6$ нг/мл), дефицит VD – у 25 % ($16,2 \pm 3,4$ нг/мл), а недостаточность – у 37 % ($24,9 \pm 2,5$ нг/мл) [52]. Изучение уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей и подростков Тихоокеанского региона показало, что 37,3 % обследованной популяции имели значения ниже 20 нг/мл [55].

Высокий процент детей и подростков в Астраханской области с референтными значениями сывороточного уровня VD, вероятно, связан с климатическими особенностями региона (более 195 солнечных дней в году, продолжительность осенне-зимнего периода составляет от 98 до 101 дня).

При сравнительном анализе уровня VD в сыворотке крови в популяции обследуемых пациентов и детей контрольной группы по гендерному признаку достоверных различий выявлено не было ($\chi^2 = 1,580$, $p = 0,484$, $df = 2$). Подобные тенденции обнаружены при исследовании детской и взрослой когорты с заболеваниями ЖКТ в Ивановской области, где по половому признаку достоверных различий также не было отмечено.

Изучено изменение значений VD в зависимости от возраста у обследованной когорты и группы контроля. При статистическом анализе между группами были выявлены различия у детей младшего школьного возраста и подростков ($F_{\text{эмп.}} = 114,225$, $p = p < 0,01$, $F_{\text{эмп.}} = 114,225$, $p = p < 0,01$ соответственно).

При парном сравнении уровня VD в возрастном аспекте определялись статистически значимые различия у детей дошкольного возраста между группой контроля и первичными ХЗЛ, а именно – выявлено уменьшение показателей в первой группе ($t = 3,58$; $p = 0,000892$). В то время как у детей младшего и старшего школьного возраста статистическая значимость выявлена между первой и контрольной группой, второй и контрольной группой, а также между первой и второй группой ($t = 4,89$, $p = 0,000031$; $t = 8,80$, $p < 0,01$; $t = 8,80$, $p < 0,01$, $t = 2,17$, $p = 0,041333$ соответственно).

Наиболее выраженные различия показателей уровня VD определяли между контрольной группой и наследственными заболеваниями легких у детей в младшем и старшем школьном возрасте, а именно – дефицит VD выявлен у детей со вторичными ХЗЛ, в то время как референтные значения определялись в контрольной группе. У детей первой группы регистрировали недостаточность сывороточного уровня VD по сравнению с группой контроля во всех возрастных периодах, начиная с дошкольного возраста. При этом наблюдается уверенная тенденция к повышению показателей VD до пороговых нормативных значений у подростков, что связано с расширением социализации детей.

Статистически значимые различия по VD-статусу, начиная со школьного возраста, определяются между пациентами первой и второй групп: у больных с первичными ХЗЛ значения соответствовали недостаточности VD, тогда как у детей второй группы регистрировались дефицитные значения ($t = 6,47$, $p < 0,01$).

Полученные данные у относительно здоровых детей из группы контроля не совпадают с результатами многоцентрового исследования «Родничок», проведенными с 2013 по 2014 гг., которые продемонстрировали, что в разных городах РФ недостаточный уровень VD имеют 48 % детей раннего возраста, а дефицит – 90,8

%, и лишь треть детей имели оптимальный уровень обеспеченности витамином. Возможно, эти результаты разнятся из-за реализации программы по масштабной профилактике с эпидемией D-дефицита в РФ, проводимой с 2018 г. Сыворотку группы контроля собирали в период с 2017 по 2019 г.

Определяли уровень VD в сыворотке в зависимости от кратности и тяжести бронхолегочных обострений у пациентов с ХЗЛ, являющихся основными характеристиками степени хронического воспаления респираторного тракта.

При сравнительном анализе частоты бронхолегочных обострений у детей с ХЗЛ было выявлено, что при недостаточности VD достоверно чаще регистрировалась кратность нарастания выраженности клинических проявлений до 3–4 раза в год ($\chi^2 = 15,799$, $df = 2$, $p < 0,001$; OR–5,500, ДИ 2,230–13,565), в то время как при референтных значениях не более 2 раз ($\chi^2 = 8,275$, $df = 2$, $p = 0,016$, OR–4,545, ДИ 1,477–13,85). Несмотря на то, что при дефиците VD у 40,9 % детей кратность обострения превышала 4 раза в год, статистическая значимость не достигнута ($\chi^2 = 5,299$, $df = 2$, $p = 0,071$).

Согласно результатам статистического анализа, дефицит VD ассоциирован с риском развития тяжелых обострений ($\chi^2 = 3,961$, $df = 1$, $p = 0,047$, OR–2,514, ДИ 1,001–6,317). Результаты представленной работы подтверждают мнение многих исследователей о непосредственном участии активных метаболитов VD в регулировании процессов воспаления, а именно – найдены доказательства того, что 1,25(OH)2D имеет рецепторы в нескольких типах клеток легких и способствует снижению интенсивности воспалительной реакции. VD участвует в пролиферации и дифференцировке клеток крови и иммунокомпетентных клеток, регулирует иммуногенез и реакции иммунитета, стимулирует выработку эндогенных антимикробных пептидов в эпителии и фагоцитах, лимитирует воспалительные процессы путем регуляции выработки цитокинов, модулирует врожденную иммунную систему и адаптивный иммунный ответ, регулирует апоптоз, данные свойства контролируют хроническое воспаление в легочной ткани и уменьшает количество и тяжесть обострений[179].

Проведен анализ значений VD в зависимости от степени изменения функциональных показателей по данным спирограммы у пациентов с ХЗЛ, являющийся

ведущим методом исследования, отражающим ФВД при заболеваниях бронхолегочной системы.

Согласно анализу результатов, показатели функции легких статистически значимо коррелировали с уровнем содержания VD в сыворотке крови. Низкие параметры ФВД, а именно – ОФВ₁ и ФЖЕЛ менее 60 % от должностных значений, достоверно чаще определяли у пациентов с сывороточным уровнем VD, соответствующим дефицитным значениям ($\chi^2 = 15,005$, $df = 2$, $p < 0,001$, OR-9,643, ДИ 2,748–33,824; $\chi^2 = 10,004$, $df = 2$, $p = 0,007$, OR-5,833, ДИ 1,662–20,473 соответственно). В процентном отношении распределения пациентов согласно VD-статусу низкие показатели ОФВ₁ и ФЖЕЛ отмечали при дефицитном состоянии в 81,8 и 77,8 % соответственно. Условно нормативные значения ФЖЕЛ фиксировали при референтных показателях плазматического кальцидиола ($\chi^2 = 8,417$, $df = 2$, $p = 0,015$, OR-6,900, ДИ 1,638–29,070). Ассоциации между значениями VD в диапазоне от 20 до 30 нг/мл определяли с умеренным снижением ФЖЕЛ ($\chi^2 = 7,541$, $df = 2$, $p = 0,024$, OR-3,250, ДИ 1,134–9,312).

Таким образом, представленные результаты подчеркивают роль плазматического кальцидиола в структурных изменениях гладких миоцитов воздухоносных путей что, в свою очередь, способствует нарушению легочной функции, характеризующейся функциональными параметрами, включающими в себя ОФВ₁ и ФЖЕЛ[186].

Согласно дизайну исследования, была проведена верификация возбудителей (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), определен характер микробиоты дыхательных путей (грам+ и грам–) у обследуемой когорты в фокусе сывороточного уровня VD. Изолированная грам– флора была идентифицирована только в группе вторичных ХЗЛ. Согласно полученным результатам, смешанная микробиота, характеризующаяся наличием грам+ и грам– микроорганизмов, отмечалась при дефицитном состоянии в обеих группах, однако у пациентов с наследственными заболеваниями встречалась чаще (63,5 и 12,5 % соответственно). Подобная тенденция прослежи-

вается и при изолированном высеве грам⁺ микрофлоры: пациенты второй подгруппы остаются в лидерстве относительно первой, однако статистическая достоверность невелика ($p = 0,710$). В то же время при недостаточности VD грам⁺ микробиота статистически значимо чаще определялась в первой группе ($\chi^2 = 10,239$, $df = 2$, $p = 0,006$, OR–3,429, ДИ 1,318–8,922). Статистический анализ показал преобладание как грам⁺, так и грамм[–] флоры у пациентов с недостаточностью и дефицитом VD относительно референтных значений. В частности, у детей второй группы отмечалось преобладание дефицита VD при верификации *Streptococcus pneumoniae* ($\chi^2 = 11,494$, $df = 2$, $p = 0,004$, OR–11,250, ДИ 2,267–55,833), тогда как *Staphylococcus aureus* чаще идентифицировался при недостаточности VD у пациентов с первичными ХЗЛ ($\chi^2 = 12,274$, $df = 2$, $p = 0,003$, OR–9,000, ДИ 2,397–33,789). Анализ достоверности в группе представителей грам[–] микрофлоры, а именно – для сепационной инфекции, проведен не был, в связи с обнаружением данного возбудителя исключительно у пациентов второй группы в состоянии дефицита VD в сыворотке крови. Несмотря на отсутствие статистического анализа, наблюдается увеличение частоты верификации синегнойной палочки по мере уменьшения значений VD в сыворотке крови, как у детей первой группы, так и второй. Грибы рода *Candida* у детей с наследственными ХЗЛ обнаружены в 72,7 % при дефиците VD и лишь 9,1 % – с референтными значениями. У пациентов первой группы дрожжеподобные грибы выявлены исключительно при недостаточности сывороточного VD.

Согласно данным литературы, уровень VD обеспечивает защиту от инфекции за счет генов, работа которых регулируется 25(OH)D3. Такие участки названы VDRE (vitamin D response elements), они примыкают к генам, кодирующим пептиды кателицидин и р2-дефензин антимикробных пептидов, обладающих противомикробной активностью. Кателицидины являются главными белками специфических гранул нейтрофилов, обладают прямой антимикробной активностью и оказывают синергический антибактериальный эффект с дефензинами. Инфекция дыхательных путей приводит к активации витамина D и увеличению концентрации мРНК кателицидина. Подобная активация VD может быть важной составной частью системы защиты организма, поскольку она обладает нисходящими воздействиями, включая усиление

экспрессии гена кателицидина, являющегося значимым компонентом врожденного иммунитета легких. VD индуцирует соответствующее увеличение АМП и антибактериальной активности против патогенов, включая *P. Aeruginosa*.

Наиболее изученными функциями VD является участие в «классической» биологической регуляции, а именно – в фосфорно-кальциевом метаболизме, процессах формирования скелета, ремоделирования и минерализации костей, а также в нарушении функционирования D-эндокринной системы (в том числе и генетически обусловленном) практически при всех типах остеопороза. В связи с этим были проанализированы значения VD в зависимости от характера переломов у обследуемой когорты.

Согласно полученным результатам, при дефиците VD у детей с ХЗЛ переломы трубчатых костей наблюдались в 57,1 % случаев, деформации позвонков – в 60,0 % наблюдений и компрессионные переломы позвоночника – в 50 %. Однако статистически значимых различий между группами с переменными концентрациями уровня VD в сыворотке не выявлено. Видимо, данный тренд связан с недостаточным количеством пациентов для достоверного анализа.

Наследственные заболевания легких ассоциированы с теми или иными генетическими мутациями в определенных хромосомных локусах, в то же время их течение и исходы во многом зависят от влияния генетических предикторов, кодирующих систему клеточных протеиназ, цитокинов, сурфактанта и рецепторов VD и др.

Доказано, что активные форма VD оказывают прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные Т-хелперы, Т-регуляторы, активированные Т-клетки и дендритные клетки. Ген рецептора VD находится в 12q13 локусе; при этом наибольший интерес для изучения представляют несколько единичных нуклеотидных полиморфизмов: Cdx2 – расположен в 1-м экзоне, APAI и BSMI – в 8-м интроне, FOKI – во 2-м экзоне, TAGI – в 9-м экзоне.

Между основной и контрольной группами выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости генотипов G/G, G/A и A/A полиморфизма

BSMI (283 G > A) гена VDR ($\chi^2 = 18,556$, $p < 0,001$, $df = 4$). Согласно представленным данным, генотип, включающий в свой состав минорный аллель A, в гомозиготном состоянии чаще встречался у обследованных больных как в первой, так и во второй группе относительно группы контроля ($\chi^2 = 7,889$, $p = 0,020$, $df = 2$ и $\chi^2 = 18,028$, $p < 0,001$, $df = 2$ соответственно). При этом в данном исследовании расчет относительного риска выявил положительную ассоциацию гомозиготного минорного генотипа с развитием ХЗЛ у детей в обеих группах (OR = 3,850 (ДИ 1,432–10,352) и OR = 5,347 (ДИ 2,151–13,290) соответственно).

При анализе частоты встречаемости дикого аллеля G и мутантного A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в группе контроля и основных подгруппах статистически значимых различий не найдено ($\chi^2 = 1,490$, $p = 0,475$, $df = 2$).

Учитывая различные этиологические и патогенетические механизмы развития отдельных форм хронической бронхолегочной патологии у детей, проанализировали распределение аллелей и генотипов полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у пациентов по каждой изучаемой нозологической форме. При проведении статистического анализа у больных с хроническим бронхитом (OR = 4,813), муковисцидозом (OR = 5,250), первичными иммунодефицитами (OR = 19,250) генотип A/A встречался чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,001$, $df = 2$). В то же время у пациентов с пороками развития бронхолегочной системы ($\chi^2 = 3,271$, $p = 0,195$, $df = 2$) и облитерирующим бронхиолитом ($\chi^2 = 2,548$, $p = 0,280$, $df = 2$) подобной ассоциации не прослеживается.

Таким образом, в ходе статистического анализа была установлена ассоциация генотипа A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR в группе пациентов с хроническим бронхитом, муковисцидозом и первичными иммунодефицитами, что подтверждает влияние данного полиморфизма в генезе указанных заболеваний.

По данным современной литературы, у взрослых пациентов мужской пол является одним из предикторов развития хронического бронхита. В ходе работы проанализировали возможность ассоциации влияния данного полиморфизма на гендерный признак при различных формах ХЗЛ у детей. Согласно полученным данным, генотип A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у больных второй

группы статистически значимо чаще встречается у лиц мужского пола ($\chi^2 = 11,400$, $p = 0,004$, $df = 2$, $OR = 3,667$ (ДИ 1,14–11,78)).

Таким образом, мутантный гомозиготный генотип A/A является предрасполагающим фактором развития хронической бронхолегочной патологии у мальчиков при наследственных заболеваниях легких. При анализе распределения генотипов G/G, G/A и A/A по каждой нозологической группе в зависимости от половой принадлежности пациентов статистически значимых различий не выявлено, что, видимо, связано с малым количеством пациентов в каждой когорте. Однако у больных с хроническим бронхитом и муковисцидозом генотип A/A полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR превалирует у мальчиков, но степень достоверности результатов зафиксирована на уровне 10 %. При облитерирующем бронхиолите мутантный генотип встречался исключительно у лиц мужского пола.

Учитывая влияние VD на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, изучили возможные фенотипические характеристики клинической картины с вариантами изучаемых генотипов по полиморфизму BSMI (283 G > A) гена VDR. С этой целью рассмотрены такие показатели, как кратность и тяжесть обострений у детей, характер микробиоты и вариативные изменения показателей ФВД, частота встречаемости сопутствующих заболеваний и характер морфологических изменений по данным КТ легких.

При анализе тяжести обострений в фокусе полиморфизма Bsm1 VST7 G > A гена VDR были выявлены статистически значимые различия между генотипами у пациентов с первичными и вторичными ХЗЛ ($\chi^2 = 6,475$, $p = 0,040$, $df = 2$ и $\chi^2 = 6,771$, $p = 0,034$, $df = 2$ соответственно). Доказано, что генотип A/A является предрасполагающим фактором к развитию тяжелого обострения, в то время генотип G/G ассоциирован со среднетяжелым симптомокомплексом, у больных как первой, так и второй групп ($\chi^2 = 6,475$, $p = 0,040$, $df = 2$, $\chi^2 = 6,771$, $p = 0,034$, $df = 2$ соответственно). Статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей A и G в контексте степени тяжести обострения у пациентов не выявлено ($\chi^2 = 2,037$, $p = 0,154$, $df = 1$ и $\chi^2 = 2,102$, $p = 0,148$, $df = 1$ соответственно).

Анализ по отдельным нозологическим формам определил превалирование генотипа А/А в развитии тяжелого обострения у обследованных пациентов. Однако статистическая значимость не велика (7–10 %), что связано с малочисленным составом исследуемых групп.

Степень выраженности дыхательной недостаточности отражает уровень неспособности дыхательной системы проводить удовлетворительный газообмен и является одним из признаков, характеризующих выраженность воспалительного процесса и тяжесть состояния больного. В ходе работы проанализировали конъюгацию степени острой дыхательной недостаточности с аллельными вариантами полиморфизма BSMI (283 G > A) гена VDR у детей основной группы.

Согласно данным, статистически значимых различий по генотипам G/G, G/A, A/A и степени дыхательной недостаточности у пациентов первой и второй групп не выявлено ($\chi^2 = 3,792$, $p = 0,435$ и $\chi^2 = 6,942$, $p = 0,140$ соответственно). Однако в обеих группах наблюдается доминирование гомозиготного мутантного генотипа у пациентов со II–III степенью острой дыхательной недостаточности, но степень достоверности результатов отмечена на уровне 10 %. При статистической обработке определено, что у больных муковисцидозом преобладает генотип А/А у пациентов со II–III степенью острой дыхательной недостаточности и генотип G/G – с I степенью.

Характер микробиоты дыхательных путей является одним из основных критериев, определяющих как тяжесть обострения, так и характер морфологических изменений респираторных отделов с дальнейшим прогнозом течения ХЗЛ у детей. Особенно актуален этот тезис в реализации менделирующих наследственных недугов легких у детей.

При анализе влияния изучаемого генетического полиморфизма были выявлены ассоциации между характером микробиоты дыхательных путей у обследованных пациентов второй группы с вариантными генотипами по полиморфизму BSMI VST7 G > A гена VDR ($\chi^2 = 10,376$, $p = 0,035$, $df = 4$). При этом выявлена корреляционная связь аллеля А с инфицированием грамотрицательными бактериями у больных с муковисцидозом ($\chi^2 = 7,000$, $p = 0,031$, $df = 20$). Согласно статистическим

данным, мутантный генотип A/A является предрасполагающим к хроническому высеву грамотрицательной и смешанной флоры ($\chi^2 = 9,908$, $p = 0,008$, $df = 2$ и $\chi^2 = 6,054$, $p = 0,049$, $df = 2$ соответственно для первой и второй групп) у пациентов с ХЗЛ.

Вероятно, подобные ассоциации связаны с моделирующим влиянием генотипов на связывающую способность рецептора к VD с последующей трансформацией к экспрессии генов *camr* и *defB2*, запускающих транскрипцию кателицидина и β -дефенсинов, являющихся эндогенными антибиотиками. Бета-дефенсины содержатся во всех типах лейкоцитов, способны встраиваться в мембрану микробной клетки, перфорировать ее, вызывая лизис. Помимо этого, доказано, что VDR необходим для развития клеток иммунного ответа. Он ослабляет презентацию антигена дендритными клетками, тормозит TH1-клеточную дифференцировку и производство TH1-цитокинов, сдвигает баланс TH1/TH2-клеточных ответов в направлении TH2-ответа, оказывает ингибирующее влияние на клетки TH17, способствует развитию Treg-клеток и повышению их активности. Видимо, полиморфизм A/A изменяет чувствительность рецептора с последующей трансформацией сцепления с VD и изменением геномных и негеномных воздействий на иммунную систему.

Учитывая полиэтиологический характер хронического воспаления, сопровождающийся развитием бронхоспазма и вазоконстрикцией, повышением проницаемости сосудистой стенки, гиперсекрецией слизи, что приводит к развитию обструктивного и рестриктивного синдромов, был проанализирован спектр и характер поражения функции внешнего дыхания у детей по данным спирограммы в ассоциации с полиморфизмом BSMI (283 G > A) гена VDR. Согласно статистическому анализу, ассоциации влияния генотипов полиморфизма гена VDR BSMI (283G > A) со степенью рестриктивных нарушений ФВД выявлено не было. В то же время доказано, что генотип A/A является упреждающим в развитии выраженного обструктивного синдрома у пациентов обеих групп ($\chi^2 = 10,133$, $p = 0,039$, $df = 4$ и $\chi^2 = 10,401$, $p = 0,035$, $df = 4$ соответственно).

Генотип G/G, согласно данным, интегрирован с развитием хронической бронхолегочной патологией у девочек второй группы ($\chi^2 = 11,400$, $p=0,004$, OR =8,000

(ДИ 2,188-29,249), ассоциирован с низкой частотой развития бронхоэктазов у детей с вторичными ХЗЛ ($\chi^2 = 12,398$, $p = 0,003$, $df = 2$, $OR = 0,250$ (ДИ 0,070–0,895)).

У пациентов основной группы был проведен поиск ассоциаций между вариантными генотипами и аллелями по полиморфизму BSM1 (283 G > A) гена VDR и характером коморбитной патологии. Доказано, что у пациентов первой подгруппы реактивные изменения печени, диагностируемые по данным УЗИ органов брюшной полости и показателям биохимического анализа крови, встречались исключительно у больных с мутантным генотипом A/A ($\chi^2 = 11,053$, $p = 0,004$, $df = 2$). Тот же генотип явился предрасполагающим для реактивных изменений в поджелудочной железе у пациентов с первичными ХЗЛ.

Видимо, подобные ассоциации связаны с тем, что рецептор VD играет роль ядерного рецептора, влияющего на метаболизм и транспорт жирных кислот [28]. Помимо этого, VDR способен регулировать экспрессию базолатеральных транспортных систем, обеспечивающих транспорт жирных кислот и ряда других соединений из гепатоцитов в систему воротной вены. Таким образом, VDR регулирует транспорт и метаболизм ЖК преимущественно в кишечнике (в энтероцитах отмечается наиболее высокий уровень экспрессии VDR), участвует в I и II фазах детоксикации ЖК в гепатоцитах. Применение витамина D3 или его синтетических агонистов представляет собой один из возможных подходов к терапии холестатических заболеваний и может являться одним из направлений будущих клинических исследований [186].

У пациентов второй группы была определена ассоциация дикого генотипа G/G с развитием заболеваний назофарингиальной зоны в виде хронических гайморитов, полипозов носа ($\chi^2 = 8,485$, $p = 0,015$, $df = 2$).

Учитывая решающее значение VD регуляции в фосфорно-кальциевого обмена, минерализации и моделировании костной ткани, а также принимая во внимание выявленное в ходе данной работы снижение костной плотности у ряда пациентов с ХЗЛ, был проведен статистический анализ возможной ассоциации полимор-

физма BSMI (283 G > A) гена VDR с наличием переломов трубчатых костей и позвоночника, а также сопоставили частоту деформаций позвонков, выявленную при КТ грудной клетки.

Согласно полученным данным, статистически значимых различий по частоте встречаемости переломов трубчатых костей, компрессионных переломов позвоночника и частоте встречаемости клиновидной деформации позвонков между пациентами с различными генотипами по полиморфизму VDR BSMI A283G не выявлено.

При поиске ассоциации генотипов VDR BSMI A283G с уровнем сывороточного кальцидиола отмечено предрасполагающее влияние генотипа A/A на дефицитные значения витамина D, тогда как генотип G/G ассоциирован с показателями VD в интервале 20-30 нг/мл ($f_{эмп.} = 6.8741$; $p = 0.002$).

Таким образом, в ходе статистического анализа было установлено, что однонуклеотидный полиморфизм BSMI (283 G > A) гена VDR оказывает выраженное фенотипическое влияние на развитие и течение ХЗЛ у детей.

Генотип A/A:

- 1) ассоциирован с развитием первичных и вторичных ХЗЛ у детей;
- 2) оказывает предрасполагающее влияние на развитие вторичной хронической бронхолегочной патологии у лиц мужского пола;
- 3) является упреждающим генотипом для развития тяжелого обострения у детей с ХЗЛ;
- 4) ассоциирован с хроническим характером высева, а также является упреждающим генетическим фактором в инфицировании грамотрицательной и смешанной флорой дыхательных путей детей с ХЗЛ;
- 5) является предрасполагающим фактором развития патологии печени и поджелудочной железы у детей с первичными ХЗЛ;
- 6) ассоциирован с дефицитными значениями сывороточного кальцидиола в основной когорте больных.

Генотип G/G:

- 1) обладает предрасполагающим действием к развитию среднетяжелых

обострений;

2) интегрирован с развитием хронической бронхолегочной патологией у девочек второй группы;

3) ассоциирован с контаминацией благоприятной грамположительной флорой дыхательных путей у пациентов с ХЗЛ;

4) интегрирован с низкой частотой развития бронхоэктазов у детей с вторичными ХЗЛ;

5) ассоциирован с показателями сывороточного кальцидиола в интервале 20-30 нг/мл.

Анализ встречаемости генотипов полиморфизма FOKI гена VDR показал, что с наибольшей частотой как в двух основных группах, так и в контрольной когорте определялся гетерозиготный генотип F/f (22 (52,4 %), 30 (57,7 %) и 42 (45,2 %) соответственно) и гомозиготный F/F (20 (47,6 %), 24 (42,8 %) и 37 (39,8 %) соответственно). В то же время редким генотипом стал гомозиготный генотип по мутантному аллелю f/f. Причем в контрольной группе данный полиморфный вариант встречался статистически значимо чаще, чем в основной ($\chi^2 = 4,808$, $p = 0,029$, $df = 2$). У пациентов с хроническими заболеваниями, сформированными на первоначально интактном легком, генотип f/f не был идентифицирован ни у одного ребенка.

У больных второй группы сочетание двух мутантных аллелей полиморфизма FOKI гена VDR выявлено лишь у 2 больных, что составило 3,6 %. Таким образом, согласно данным статистического анализа, определены различия по частоте встречаемости различных полиморфных вариантов FOKI гена VDR между основными и контрольной группами ($\chi^2 = 11,046$, $p = 0,027$, $df = 4$). Анализ частоты встречаемости дикого F и мутантного аллеля f статистически значимых различий не выявил ($\chi^2 = 1,025$, $p = 0,599$, $df = 2$).

Учитывая низкую частоту встречаемости генотипа f/f в основной группе (3,6 %), для проведения статистического анализа фенотипических проявлений, как в группах, так и по нозологическим формам, проведено объединение генотипов F/f и f/f.

При проведении статистического анализа по гендерному признаку между пациентами первой и второй группы, а также по отдельным нозологическим формам различий не выявлено ($\chi^2 = 0,002$, $p = 0,965$, $df = 1$ и $\chi^2 = 0,059$, $p = 0,808$, $df = 1$ соответственно).

В ходе исследования проведен поиск ассоциаций влияния генотипов полиморфизма FOKI гена VDR на фенотипические характеристики ХЗЛ у детей. Рассматривалось влияние полиморфизмов и аллелей на такие клинические критерии, как тяжесть и кратность обострений, степень дыхательной недостаточности как основного маркера тяжести, характер микробиоты дыхательных путей в контексте длительности выделения грамотрицательной микрофлоры. Резюмировались показатели функциональных методов исследования (спирография) и варианты морфологических изменений в легких по данным КТ.

У пациентов первой группы тяжелое обострение наблюдалось у 80,0 % с сочетанными генотипами F/f + f/f, у 20,0 % – с генотипом F/F. У детей с менделирующими заболеваниями и пороками развития легких распределение было следующим: 37,5 и 62,5 % соответственно. Несмотря на отсутствие статистической достоверности, тяжелые обострения и их высокая кратность преобладали у детей с полиморфными вариантами, содержащих в составе мутантный аллель f.

Прогрессирование заболевания легких у больных в значительной мере обусловливается хронической респираторной инфекцией. Статистический анализ данных показал, что различий между пациентами с различными генотипами и аллелями по полиморфизму FOKI гена VDR в призме микробиологического пейзажа дыхательных путей и частоты встречаемости хронического высева грамотрицательной микрофлоры ни в первой, ни во второй группах не выявлено ($\chi^2 = 0,648$, $p = 0,724$, $df = 2$ и $\chi^2 = 0,145$, $p = 0,931$, $df = 2$ соответственно). Однако при генотипах F/f + f/f смешанная флора превалировала в характере микробиоты дыхательных путей (у пациентов у первой группы в 100 % случаев, у второй – 66,7 %), но статистическая значимость не достигала порогового уровня в связи с небольшой когортой пациентов, что требует дальнейшего изучения.

Дыхательная недостаточность во время обострения является основным фактором, обуславливающим тяжесть состояния пациента, и ассоциирована с нарушением газообмена вследствие выраженного воспаления и нарушения морфологических структур легкого.

Наблюдается незначительное превалирование развития тяжелых форм острой дыхательной недостаточности при мутантных генотипах 63,7 % при первичных хронических заболеваниях легких и 75,0 % – при вторичных. Но достоверность различий не достигает уровня 95 % ($\chi^2 = 5,250$, $p = 0,155$, $df = 2$ и $\chi^2 = 5,133$, $p = 0,163$, $df = 2$ соответственно). Статистически значимых дифференсов по тяжести ДН между аллелями F и f в 1 и 2 группах также не выявлено ($\chi^2 = 1,179$, $p = 0,759$, $df = 2$ и $\chi^2 = 2,110$, $p = 0,550$, $df = 2$ соответственно).

Согласно глобальной программе диагностики ХЗЛ 2011 года, спирограмма является приоритетным методом исследования для определения показателей изменения воздушного потока и емкости легких. У всех обследованных больных наблюдался смешанный характер изменений функции внешнего дыхания. Результаты статистического анализа свидетельствуют о превалировании генотипа F/F у детей с легкими обструктивными и рестриктивными изменениями (не более 80 % от нормы) ($\chi^2 = 12,735$, $p = 0,002$, $df = 2$) и доминировании генотипов, содержащих мутантный аллель f, у пациентов с умеренными показателями снижения ФЖЕЛ ($\chi^2 = 6,777$, $p = 0,034$, $df = 2$) и ОФВ 1 ($\chi^2 = 12,735$, $p = 0,002$, $df = 2$) во второй группе. Статистически значимых ассоциаций между частотой встречаемости дикого и мутантного аллеля полиморфизма FokI гена VDR у детей с различной степенью изменения скоростных показателей по данным спирограммы не выявлено.

Характер изменений на КТ легких отражает степень морфологических изменений и свидетельствует о тяжести течения недуга. При статистическом анализе выявлено значимое превалирование сочетания генотипов F/f + f/f у детей с распространенным пневмофиброзом ($\chi^2 = 4,331$, $p = 0,038$, $df = 1$) при первичных ХЗЛ. Ассоциаций генотипов с развитием бронхоэктазов в первой и во второй группе не найдено ($\chi^2 = 0,021$, $p = 0,884$, $df = 1$, $\chi^2 = 0,264$, $p = 0,608$, $df = 1$ соответственно).

У детей хронические заболевания бронхолегочной системы ассоциируются с иными типами патологических состояний, что может быть обусловлено едиными патогенетическими механизмами (в частности, формирование патологии назофарингиальной зоны место при муковисцидозе и первичной цилиарной дискинезии), длительным гипоксическим состоянием и медикаментозной терапией, а также возможностью формирования за счет воздействия средовых факторов. В то же время обсуждается роль генетических предикторов в развитии коморбидных состояний. В связи с этим проанализировали влияние полиморфизма FOKI гена VDR на частоту развития и характер сопутствующих заболеваний у детей с ХЗЛ.

Выявлено статистически значимое увеличение частоты встречаемости поражения назофарингеальной зоны у детей второй группы. Возможно, полиморфизмы F/f +f/f оказывают синергическое действие на основной генетический дефект, обуславливающий основное заболевание ($\chi^2 = 6,838$, $p = 0,009$, $df = 1$). Иных статистически значимых сопряжений генотипов с частотой сопутствующих заболеваний печени, поджелудочной железы, заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета у пациентов первой и второй группы не выявлено.

Анализ влияния данного полиморфизма на частоту переломов трубчатых костей ($\chi^2 = 0,287$, $p = 0,593$, $df = 1$, $f = 0,47685$, $p > 0,05$ для первой подгруппы и $\chi^2 = 0,050$, $p = 0,823$, $df = 1$, $f = 1,0000$, $p > 0,05$ для 2 подгруппы), компрессионных переломов тел позвонков (первичные ХЗЛ $\chi^2 = 0,023$, $p = 0,880$, $df = 1$, $f = 1,0000$; $p > 0,05$; вторичные ХЗЛ $\chi^2 = 0,002$, $p = 0,966$, $df = 1$, $f = 1,00000$, $p > 0,05$) статистически значимых различий между генотипами не выявил.

Резюмируя проведенное исследование, можно утверждать, что полиморфизм FOKI гена VDR не оказывает выраженного фенотипического воздействия на течение ХЗЛ у детей. Возможно, реализация фенотипического влияние полиморфизма FOKI гена VDR происходит в более старшем возрасте, что диктует актуальность продолжения данного исследования у взрослой когорты больных.

Таким образом, согласно полученным данным, можно утверждать: на современном этапе несмотря на то, что у детей с вторичным хроническим бронхолегоч-

ным процессом наблюдается более агрессивный характер респираторной микрофлоры и снижение функциональных показателей, по тяжести и кратности обострений они уступают пациентам с первичными ХЗЛ. Это связано с постоянной противовоспалительной терапией, низкой социализацией и высокой настороженностью родителей к первым симптомам обострения.

Резюмируя данные генетического исследования в фокусе фенотип-ассоциированного действия на течение ХЗЛ у детей, выявили плеiotропное влияние полиморфизмов гена VDR. Представленная работа демонстрирует разнонаправленный характер действия генотипов по полиморфизму VDR BSMI cVST7 G > A с уточнением упреждающих и протективных для реализации тяжелого течения, выраженного снижения функциональных показателей легких и хронической грамм-инфекции. В то же время полиморфные варианты FOKI гена VDR не оказывают модулирующего действия на клиническую картину и течение ХЗЛ у детей, в связи с чем не могут быть рекомендованы к определению с целью прогнозирования.

Результаты данного исследования вносят существенный вклад в понимание этиопатогенетических механизмов ХЗЛ у детей, раскрывают действие новых триггерных факторов и являются базисом для формирования прогностических критериев течения патологии. Итоги работы могут служить основой для персонифицированного подхода к назначению VD у данной категории пациентов для улучшения качества жизни пациентов и прогноза заболевания.

ВЫВОДЫ

1. У детей с менделирующими заболеваниями легких наблюдается более агрессивный характер микрофлоры дыхательных путей и снижение функциональных показателей, но по кратности и тяжести обострений они достоверно уступают пациентам с первичными ХЗЛ.

У больных с наследственными бронхолегочными заболеваниями статистически значимо чаще диагностируется патология желудочно-кишечного тракта, тогда как у детей с хроническим бронхитом и облитерирующим бронхиолитом – неврологические заболевания в качестве коморбидных состояний.

2. Дефицит VD в сыворотке крови приводит к нарастанию кратности и тяжести обострений, грамотрицательному и смешанному профилю микробиоты дыхательных путей и достоверному снижению скоростных легочных показателей у детей с ХЗЛ независимо от этиопатогенетических механизмов формирования заболеваний.

3. Генотип A/A полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR является предрасполагающим к развитию ХЗЛ у детей. Определено упреждающее действие гомозиготного генотипа A/A на формирование менделирующих заболеваний у лиц мужского пола, повышение риска развития обострений тяжелой степени, контаминацию и хронический вариант высева грамотрицательной и смешанной флоры в микробиоте дыхательных путей, а также низкие значения функциональных легочных показателей и дефицитным значениям кальцидиола в сыворотке крови у детей с ХЗЛ.

Генотип G/G полиморфизма BSMI (283 G>A) гена VDR ассоциирован с развитием вторичных хронических заболеваний легких у девочек, со среднетяжелыми обострениями, грамположительной микрофлорой дыхательных путей, а так же высокими показателями сывороточного кальцидиола у детей с ХЗЛ. Гомозиготы по дикому аллелю G интегрированы с низкой частотой развития бронхоэктазов при вторичных ХЗЛ.

4. Доказана ассоциация минорного генотипа f/f полиморфизма FOKI гена VDR с ХЗЛ у детей. У больных с вторичными ХЗЛ при генотипе F/F полиморфизма FOKI гена VDR установлено более благоприятное течение бронхолегочного процесса, проявляющееся умеренным снижением функциональных показателей и низкой кратностью обострений. Гетерозиготный генотип F/f ассоциирован со значительными нарушениями скоростных показателей ФВД и высокой частотой патологий назофарингиальной зоны у детей с менделирующими заболеваниями легких.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно мониторинг уровня кальцидиола в сыворотке крови у детей, страдающих ХЗЛ, с динамической коррекцией дозы до достижения референтных показателей для улучшения прогноза заболевания и качества жизни данной категории больных.

2. Учитывая влияние полиморфных вариантов BSMI cVST7 G > A гена VDR на особенности течения и VD-статус у детей с ХЗЛ, представляется оправданным рекомендовать генотипирование на наличие неблагоприятных аллелей полиморфизма BSMI cVST7 G>A гена VDR с целью объективизации прогноза заболевания и выработки персонифицированных программ VD-терапии у данной категории больных.

3. Полученные данные по распределению полиморфизмов BSMI cVST7 G > A и FOKI гена VDR в популяции условно здоровых детей Астраханской области могут быть использованы для дальнейших эпидемиологических генетических исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АМП	- антимикробные пептиды
АП	- антипротеиназа
АСТ	- аспаргатаминотрансфераза
БА	- бронхиальная астма
БЛД	- бронхолегочная дисплазия
Б/Х крови	- биохимический анализ крови
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения
ВПРЛ	-врожденные пороки развития легких
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДН	- дыхательная недостаточность
ЖЕЛ	- жизненная емкость легких
ЖК	- жирные кислоты
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИЛ-4	- интерлейкин-4
ИЛ-5	- интерлейкин-5
ИЛ-6	- интерлейкин-6
ИЛ-8	- интерлейкин-8
ИЛ-10	- интерлейкин-10
ИФА	-иммуноферментный анализ
ИФН- γ	- интерферон–гамма
ИГКС	- ингаляционные глюкокортикостероиды
КТ	- компьютерная томография
МВ	- муковисцидоз
МКБ	- международная статистическая классификация болезней
МОС	- максимальная объемная скорость
НЭ	- нейтрофильная эластаза

НЯК	- неспецифический язвенный коллит
ОАК, ОАМ	- общий анализ крови, - общий анализ мочи
ОГК	- органы грудной клетки
ОФВ1	- объем форсированного выдоха за первую секунду
ПИД	- первичный иммунодефицит
ПИДС	- первичное иммунодефицитное состояние
ПСВ	- пиковая скорость выдоха
ПЦД	- первичная цилиарная дискинезия
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РА	- ревматоидный артрит
РНК	- рибонуклеиновая кислота
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
СРБ	- С-реактивный белок
ФВД	- функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ХБ	- хронический бронхит
ХЗЛ	- хронические заболевания легких
ХНЗЛ	- хронические неспецифические заболевания легких
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	- центральная нервная система
CALCR	- рецептор кальцитонина
CD4	- мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства иммуноглобулинов
CFTR	- муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости
IgA	- иммуноглобулин А
SLPI	- секреторный лейкопротеазный ингибитор
Th2	- Т-хелперы 2 типа
VD	- витамин D
VDBP _s	- витамин D связывающий белок
VDR	- витамин D рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрахманова, С. Т. Особенности респираторной патологии у детей с поражением центральной нервной системы [Текст] / С. Т. Абдрахманова, Л. Н. Скучала, Р. С. Айшауова // Валеология. – 2014. – № 4. – С. 12–14.
2. Алексеева, Л. И. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом [Текст] / Л. И. Алексеева, И. А. Баранова, К. Ю. Белова, О. Б. Ершова, И. Е. Зазерская, Е. Г. Зоткин, О. М. Лесняк, О. А. Никитинская, Л. Я. Рожинская, И. А. Скрипникова, А. В. Смирнов, Л. А. Щеплягина. – Ярославль : ООО «Литера», 2017. – 23 с.
3. Аллергология и иммунология [Текст] : клинические рекомендации для педиатров / под общ. ред. А. А. Баранова и Р. М. Хаитова. – М. : Союз педиатров России, 2016. – 248 с.
4. Атлас редких болезней [Текст] / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой. – М. : ПедиатрЪ, 2016. – 420 с.
5. Ашерова, И. К. Нарушение метаболизма витамина D у детей и подростков с муковисцидозом [Текст] / И. К. Ашерова, О. Б. Ершова, Е. А. Охупкина, К. Ю. Белова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 91, № 2. – С. 34–39.
6. Баженов, Е. Е. Клинико-фармакологические основы современной пульмонологии [Текст] : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей по пульмонологии / Е. Е. Баженов, под ред. Е. Е. Баженова, В. А. Ахмедова, В. А. Остапенко. – М. : БИНОМ, 2015. – 362 с.
7. Баранов, А. А. Первичная цилиарная дискинезия у детей [Текст] / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнёва, Л. Р. Селимзянова, М. Д. Бакрадзе, Е. Н. Цыгина, А. В. Лазарева, Л. К. Катосова, Ю. В. Горинова, О. В. Кустова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – № 15 (1). – С. 20–31.
8. Баранов, А. А. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии [Текст] / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. – М. : ПедиатрЪ, 2015. – 176 с.

9. Баранова, И. А. Остеопороз при муковисцидозе : вопросы терминологии, диагностики и клинической картины [Электронный ресурс] / И. А. Баранова, Е. И. Кондратьева, С. А. Красовский // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, вып. 40. – С. 291–297. – Режим доступа: <https://journal.pulmonology.ru/pulm/issue/view>, свободный. – Дата обращения: 21.05.2020.
10. Бойцова, Е. В. Облитерирующий бронхиолит у детей [Текст] / Е. В. Бойцова // Детская медицина Северо-Запада. – 2016. – Т. 2, № 1. – С. 21–25.
11. Бронхолегочная дисплазия у детей : научно-практическая программа [Текст] / А. Г. Антонов, А. В. Богданова, Е. В. Бойцова, И. К. Волков, Н. Н. Володин, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, Д. Ю. Овсянников, А. Г. Чучалин, Н. П. Шабалов. – М., 2016. – 81 с.
12. Бухалко, М. А. Значение полиморфизма гена рецептора витамина d в патологии человека [Электронный ресурс] / М. А. Бухалко, Н. В. Скрипченко, Е. Ю. Скрипченко, Е. Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 6. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-polimorfizma-gena-retseptora-vitamina-d-v-patologii-cheloveka>, свободный. – Дата обращения: 07.06.2020.
13. Быков, В. О. Патология детей младшего возраста [Текст] : учебное пособие / В. О. Быков, Э. В. Водовозова, С. А. Душко, Г. Н. Губарева, И. Г. Кузнецова, Е. В. Кулакова, Л. Н. Леденева, Э. В. Миронова, Т. А. Попова, И. А. Стременкова, Е. В. Щетинин. – Ставрополь : Изд-во СтГМА, 2017. – Ч. 1. – 173 с.
14. Быков, В. О. Патология детей старшего возраста [Текст] : учебное пособие / В. О. Быков, Э. В. Водовозова, С. А. Душко, Г. Н. Губарева, И. Г. Кузнецова, Е. В. Кулакова, Л. Н. Леденева, Э. В. Миронова, Т. А. Попова, И. А. Стременкова, Е. В. Щетинин. – Ставрополь : Изд-во СтГМА, 2017. – Ч. 2. – 228 с.
15. Визель, А. А. Лечение саркоидоза : понимаем ли мы то, что делаем, и к чему мы стремимся? [Текст] / А. А. Визель, И. Ю. Визель // Практическая пульмонология. – 2016. – № 3. – С. 50–54.

16. Габруская, Т. В. Влияние TaqI-генетического полиморфизма гена рецептора витамина D на состояние костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника [Текст] / Т. В. Габруская, М. М. Костик, Ю. А. Насыхова, М. О. Ревна, Д. А. Кузьмина // Педиатр. – 2017. – № 8 (3). – С. 111–119.
17. Геппе, Н. А. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей [Текст] / Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, И. К. Волков, Н. Н. Розина, Ю. Л. Мизерницкий, Ф. К. Манеров // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 188–193.
18. Геппе, Н. А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей [Текст] / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий // Доктор.Ру. – 2009. – № 1. – С. 7–13.
19. Геппе, Н. А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [Текст] / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий // Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 1–2. – С. 35–39.
20. Геппе, Н. А. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [Текст] / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 6–15.
21. Герасимов, Г. А. Персонализированная медицина – это фантастика? [Текст] / Г. А. Герасимов // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 4–8.
22. Глебова, М. А. Изучение генетической предрасположенности к развитию метаболического синдрома у детей Северо-Западного региона России [Текст] : магистерская диссертация / М. А. Глебова. – СПб., 2012 – 187 с.
23. Горинова, Ю. В. Остеопения при хронических болезнях легких у детей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Ю. В. Горинова. – М., 2005. – 121 с.
24. Громова, О. А. Метаболиты витамина D : роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии [Текст] / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. К. Томилов, А. В. Гилельс // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 4–10.

25. Докучаева, Е. А. Общая биохимия : Витамины [Текст] : практикум / Е. А. Докучаева, В. Э. Сяхович, Н. В. Богданова, под ред. С. Б. Бокутя. – Минск : ИВЦ Минфина, 2017. – 52 с.
26. Захарова, И. Н. Витамин D : новый взгляд на роль в организме [Текст] : учебное пособие / И. Н. Захарова, Т. Э. Боровик, Т. М. Творогова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Васильева, Н. Г. Звонкова. – М. : ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. – 96 с.
27. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные факты о витамине D [Текст] / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – № 12 (2). – С. 26–31.
28. Захарова, И. Н. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации : современные подходы к коррекции» (обзор основных положений документа) [Текст] / И. Н. Захарова, Л. Я. Климов, В. А. Курьянинова, С. В. Долбня, А. Н. Касьянова, С. В. Долбня, А. Н. Касьянова // Медицинский оппонент. – 2018. – № 1. – С. 5–45.
29. Захарова, И. Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему [Текст] : пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Корovina, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М. : Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2016. – 96 с.
30. Ивашкин, В. Т. Ядерные рецепторы и патология печени [Текст] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 4. – С. 7–15.
31. Илькович, М. М. Диссеминированные заболевания легких [Текст] / М. М. Илькович. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.
32. Каганов, С. Ю. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы [Текст] / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 6–11.
33. Капранов, Н. И. Муковисцидоз : определение, диагностические критерии, терапия [Текст] / Н. И. Капранов, Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская // Педиатрия. – 2017. – № 2. – С. 90–97.

34. Капранов, Н. И. Муковисцидоз [Текст] : монография / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. – М. : ИД «Медпрактика-М», 2014. – 672 с.
35. Квашнина, Л. В. Иммуномодулирующие эффекты витамина Д у детей [Текст] / Л. В. Квашнина // Здоровье ребенка. – 2013. – № 7 (50). – С. 134–138.
36. Климов, Л. Я. Обеспеченность витамином D детей и подростков с муковисцидозом, проживающих на юге России, в зимнее время года [Электронный ресурс] / Л. Я. Климов, С. В. Долбня, Е. И. Кондратьева, А. А. Дятлова, Е. А. Енина, В. А. Курьянинова, А. Н. Касьянова, Е. К. Жекайте, Д. В. Бобрышев, И. В. Маркарова, Т. М. Вдовина, А. А. Шафорост // Медицинский Совет. – 2019. – № 2. – С. 240–249. – Режим доступа: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-240-249>, свободный. – Дата обращения: 11.06.2020.
37. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 524 с.
38. Ковальчук, Л. В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии [Текст] : учебник / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, Р. Я. Мешкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 640 с.
39. Колосова, Н. Г. Бронхиты у детей : этиология, диагностика, осложнения и лечение [Текст] / Н. Г. Колосова // Поликлиника. – 2016. – № 4–2. – С. 40–43.
40. Кондратьева, Е. И. Содержание витамина D при муковисцидозе у пациентов московского региона [Текст] / Е. И. Кондратьева, Е. К. Жекайте, Г. В. Шмаргина, В. С. Никонова, А. Ю. Воронкова, В. Д. Шерман, С. В. Костюк // Трудный диагноз в педиатрии : тезисы III Московского городского съезда педиатров. 2017 г. (г. Москва, 9 марта 2017 г.) / гл. ред. С. В. Бельмер. – М. : Династия. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 74.
41. Кондратьева, И. Е. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год [Текст] / И. Е. Кондратьева; под ред. Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, А. Ю. Воронковой, Е. Л. Амелиной, А. В. Черняка, Н. Ю. Каширской. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016. – 72 с.

42. Костик, М. М. Роль генетического полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) в патогенезе ювенильного идиопатического артрита : теоретические и практические аспекты [Текст] / М. М. Костик, Л. А. Щеплягина, В. И. Ларионова // Современная ревматология. – 2016. – № 3. – С. 28–33.

43. Кочетов, А. Г. Методы статистической обработки медицинских данных [Текст] : методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников / А. Г. Кочетов, О. В. Лянг, В. Н. Масенко, И. В. Жиров, С. Н. Наконечников, С. Н. Терещенко. – М. : РКНПК, 2012. – 42 с.

44. Красовский, С. А. Клиническое течение заболевания у взрослых, больных муковисцидозом – носителей «мягких» мутаций [Текст] / С. А. Красовский, Н. В. Петрова, А. А. Степанова, М. В. Усачева, В. А. Самойленко, Е. Л. Амелина, В. С. Никонова // Пульмонология. – 2012. – № 6. – С. 5–11.

45. Красовский, С. А. Минеральная плотность костной ткани, частота деформации позвонков и периферических переломов у взрослых больных муковисцидозом [Текст] / С. А. Красовский, И. А. Баранова, Н. В. Демин, Е. Л. Амелина // Пульмонология. – 2017. – № 5. – С. 71–78.

46. Красовский, С. А. Остеопороз у взрослых больных муковисцидозом [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / С. А. Красовский. – М., 2012. – 134 с.

47. Купаев, В. И. Бронхиальная астма и витамин D : современный взгляд на проблему [Текст] / В. И. Купаев, М. С. Горемыкина // Астма и аллергия. – 2015. – № 4. – С. 5–8.

48. Лев, Н. С. Гиперчувствительный пневмонит как одна из форм диффузных интерстициальных болезней легких [Текст] / Н. С. Лев, Е. И. Шмелев, Н. Н. Розина // Педиатрия. – 2017. – № 3. – С. 96–101.

49. Лев, Н. С. Интерстициальные болезни легких у детей [Текст] / Н. С. Лев, Е. И. Шмелев, Н. Н. Розина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 59 (1). – С. 15–21.

50. Майлян, Э. А. Экстраскелетные эффекты витамина D : роль в патогенезе аллергических заболеваний [Текст] / Э. А. Майлян, Н. А. Резниченко, Д. Э. Майлян // Медицина. Фармация. – 2017. – № 5 (254). – С. 22–32.

51. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций [Текст] / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2016. – № 9 (85). – С. 12–18.

52. Мальцев, С. В. Рахит у детей : причины, диагностика, лечение [Текст] / С. В. Мальцев // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 44–48.

53. Мансурова, Г. Ш. Остеопороз у детей : роль кальция и витамина D в профилактике и терапии [Текст] / Г. Ш. Мансурова, С. В. Мальцев // Практическая медицина. – 2017. – № 5 (106). – С. 55–59.

54. Мизерницкий, Ю. Л. Пульмонология детского возраста : проблемы и решения – сборник лекций и докладов [Электронный ресурс] / Ю. Л. Мизерницкий, 2016. – Режим доступа: <https://www.booksmed.com/pediatrica/890-pulmonologiya-detskogo-vozrasta-problemy.html>, свободный. – Дата обращения : 08.06.2020.

55. Мизерницкий, Ю. Л. Редкие заболевания легких у детей – актуальная проблема современной пульмонологии / Ю. Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 4, Т. 57. – С. 44–49.

56. Мирная, С. С. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза [Текст] / С. С. Мирная, Е. А. Пигарова, А. В. Беляева, Н. Г. Мокрышева, А. Н. Тюльпаков, Л. Я. Рожинская // Остеопороз и остеопатии. – 2010. – № 3. – С. 32–36.

57. Муковисцидоз : определение, диагностические критерии, терапия. Национальный консенсус [Текст] / под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. Ю. Каширской, Н. И. Капранова. – М. : ООО «Компания БОРГЕС», 2018. – 356 с.

58. Намазова-Баранова, Л. С. Флоуметрия спокойного дыхания у детей первого года жизни [Текст] : методические рекомендации / Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Турти, И. В. Давыдова, О. В. Кожевникова, В. В. Алтунин. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – 32 с.

59. Овсянников, Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией [Текст] : руководство для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников, под ред. проф. Л. Г. Кузьменко. – М. : МДВ, 2019. – 152 с.
60. Пашкевич, А. А. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом : есть ли связь с микрофлорой нижних дыхательных путей, частотой госпитализаций и потребностью в антибактериальной терапии? [Текст] / А. А. Пашкевич, Т. А. Начинкина, О. А. Ушатская, В. В. Дорофейков, А. В. Орлов, М. М. Костик, Л. А. Желенина // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 6. – С. 5–12.
61. Пашкевич, А. А. Дефицит витамина D у детей с муковисцидозом [Текст] / А. А. Пашкевич, Т. С. Борисенко, И. В. Кайстрия, А. В. Орлов, В. В. Дорофейков, Л. А. Желенина, М. М. Костик // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8, № 1 (25). – С. 5–12.
62. Первичные иммунодефициты у детей с преимущественной недостаточностью антител [Текст] : клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : Федеральное государственное бюджетное учреждение «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА РФ, 2018. – 41 с.
63. Передерко, Л. В. Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные средства в длительной терапии муковисцидоза у детей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Л. В. Передерко. – М., 2007. – 143 с.
64. Петри, А. Наглядная медицинская статистика [Текст] / А. Петри, К. Сэбин. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2010. – 169 с.
65. Петрова, Н. В. Клинико-диагностическое значение иммунологических изменений при хронических неаллергических заболеваниях легких у детей [Текст] : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Н. В. Петрова. – Астрахань, 2015. – 163 с.
66. Петрова, Н. В. Структура хронической инфекционно-воспалительной бронхолегочной патологии у детей в Астраханской области [Текст] / Н. В. Петрова, Д. Ф. Сергиенко // Актуальные проблемы педиатрии : конгресс. – М. : Вопросы современной педиатрии, 2012. – С. 575.
67. Петрова, Н. В. Характер респираторной инфекции у детей с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы в Астраханской области [Текст] /

Н. В. Петрова, Д. Ф. Сергиенко, В. С. Рязанова // Человек и лекарство : конгресс. – М. : РИЦ «Человек и лекарство», 2012. – С. 279.

68. Попорознюк, В. В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани [Текст] / В. В. Поворознюк, Н. В. Дедух, А. В. Макогончук // Травма. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 30–34.

69. Потрохова, Е. А. Витамин D и аутоиммунные заболевания [Текст] / Е. А. Потрохова, Н. В. Соболюк, С. В. Бочанцев, В. П. Гапоненко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (1). – С. 26–32.

70. Розина, Н. Н. Хронические заболевания легких у детей [Текст] / под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого. – М. : Практика, 2011. – 224 с.

71. Руководство по практическим умениям педиатра [Текст] : учебное пособие для вузов / под ред. В. О. Быкова. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2015. – 574 с.

72. Самаль, Т. Н. Пороки развития, наследственные и интерстициальные болезни легких у детей [Текст] : учебно-методическое пособие / Т. Н. Самаль. – Минск : МЗ Республики Беларусь, Белорусский государственный медицинский университет, 2014. – 38 с.

73. Симонова, А. В. Инновационные методы диагностики и лечения вторичных иммунодефицитных состояний [Текст] / А. В. Симонова, И. С. Лебедева // Лечащий врач. – 2012. – № 4. – С. 16–19.

74. Симонова, О. И. Болезни детского возраста от А до Я : Муковисцидоз [Текст] / О. И. Симонова, А. Ю. Томилова, Ю. В. Горинова, А. Н. Сурков, Е. А. Рославцева, Л. С. Намазова-Баранова. – М.: ПедиатрЪ, 2014. – Вып. 5. – 84 с.

75. Симонова, Т. В. Остеопенический синдром при муковисцидозе у детей [Текст] / Т. В. Симонова, А. М. Ожегов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 1. – С. 63–68.

76. Сиротина-Карпова, М. С. Бронхолегочная дисплазия как причина формирования хронической патологии органов дыхания у детей (обзор литературы) [Текст] / М. С. Сиротина-Карпова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. – Вып. 63. – С. 108–114.

77. Смирнов, А. В. Строение и функции костной ткани в норме и при патологии. Сообщение I [Текст] / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 6. – С. 9–25.
78. Снопов, С. А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему [Текст] / С. А. Снопов // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 6. – С. 499–530.
79. Сорока, Н. Д. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей [Текст] / Н. Д. Сорока, О. В. Михайлова, Н. Н. Смирнова // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. – 2015. – № 15. – С. 24–25.
80. Строев, Ю. И. Роль гипокальциемии и витамина D3 в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото [Текст] / Ю. И. Строев, П. А. Соболевская, Л. П. Чурилов, В. И. Утехин // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 39–42.
81. Студеникин, В. М. Рахит, недостаточность витамина D и всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита : взгляд российских педиатров [Текст] / В. М. Студеникин, К. А. Казакова, Ю. С. Акоев, А. В. Мигали // Российский педиатрический журнал. – 2017. – № 20 (2). – С. 116–122.
82. Таточенко, В. К. Практическая пульмонология детского возраста [Текст] / В. К. Таточенко, С. В. Рачинский, И. К. Волков, А. М. Федоров. – М. : Предисловие, 2000. – 268 с.
83. Тихон, Н. М. Аллергические заболевания у детей : современные аспекты [Текст] / Н. М. Тихон, О. А. Василевская, В. В. Казанович // Современное состояние здоровья детей : сб. мат-лов IV региональной науч.-практ. конф. с международным участием (г. Гродно, 14–15 апреля 2016 г.) / под ред. Н. С. Парамоновой; редкол. : В. В. Воробьев, Н. С. Парамонова (отв. ред.), Н. А. Максимович. – Гродно : Гродненский гос. мед. ун-т, 2016. – С. 294.
84. Тузанкина, И. А. Первичные иммунодефициты в раннем возрасте [Текст] / И. А. Тузанкина, С. С. Дерябина, М. А. Болков, Е. А. Басс, Е. В. Власова,

Я. М. Крохалева, В. Н. Шершнева. – М. : ФГБУ науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 2018. – 176 с.

85. Угай, Л. Г. Витамин D и болезни органов дыхания : молекулярные и клинические аспекты [Текст] / Л. Г. Угай, Е. А. Кочеткова, В. А. Невзорова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 115–119.

86. Устьянцева, И. М. Патогенетические факторы в развитии системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при остром панкреатите [Текст] / И. М. Устьянцева, О. И. Хохлова // Политравма. – 2014. – № 1. – С. 61–65.

87. Фадеева, М. А. Наследственные заболевания легких у детей [Электронный ресурс] / М.А. Фадеева, Л. В. Симонова // Кафедра детских болезней № 2 педиатрического факультета с курсом гастроэнтерологии и диетологии ФУВ, РГМУ. – Режим доступа : <http://medvuz.com/med1808/t5/5.php>, свободный. – Дата обращения: 12.06.2020.

88. Хаитов, Р. М. Иммунология [Текст] : учебник / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 521 с.

89. Хаитов, Р. М. Иммунология [Текст] : учебник для вузов / Р. М. Хаитов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.

90. Холодок, Г. Н. Микробиологические и патогенетические аспекты внебольничной пневмонии у детей [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 03.02.03 / Г. Н. Холодок. – М., 2012. – 41 с.

91. Царегородцев, А. Д. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Пульмонология [Текст] / А. Д. Царегородцев, В. А. Таболина. – М. : Медпрактика-М, 2012. – Т. 1. – 513 с.

92. Чепель, Э. Основы клинической иммунологии [Текст] / Э. Чепель, М. Хейно, С. Мисбах, Н. Сновдев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 416 с.

93. Чиркин, А. А. Биохимия [Текст] : учебное руководство / А. А. Чиркин. – М. : Медицинская литература, 2010. – 624 с.

94. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина [Текст] : в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 800 с.

95. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина [Текст] : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 2. – 816 с.

96. Чучалин, А. Г. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [Текст] / А. Г. Чучалин, Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий, Р. Г. Артамонов, И. К. Ашерова, Б. М. Блохин, А. В. Богданова, А. Е. Богорад, Е. И. Васильева, И. В. Давыдова, Д. Н. Дегтярев, Г. М. Дементьева, Я. И. Жаков, О. В. Зайцева, Н. А. Ильенкова, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Т. Н. Кожевникова, Л. В. Козлова, Е. Г. Кондюрина, Н. С. Лев, О. Ф. Лукина, А. Б. Малахов, Ф. К. Манеров, Н. Г. Машукова, И. М. Мельникова, Н. А. Мокина, А. Ф. Неретина, Д. Ю. Овсянников, А. Я. Осин, Н. С. Побединская, С. С. Постников, В. А. Ревякина, В. А. Романенко, А. И. Рывкин, Г. А. Самсыгина, Е. В. Середа, Н. Д. Сорока, Т. В. Спичак, В. К. Таточенко, А. Н. Узунова, А. М. Федоров, Р. М. Файзуллина, С. А. Царькова, М. М. Чепурная, Н. П. Шабалов, В. И. Шилко // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 4. – С. 1–9.

97. Шабалов, Н. П. Детские болезни [Текст] : учебник для вузов : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – СПб. : Питер, 2017. – Т. 1. – 928 с.

98. Ших, Е. В. Роль полиморфизма гена VDR, кодирующего рецептор витамина D, в патогенезе артериальной гипертензии [Текст] / Е. В. Ших, Н. М. Милотова // Биомедицина. Клиническая фармакология. – 2009. – № 1. – С. 55–67.

99. Щеплягина, Л. А. Остеопения у детей с хроническими заболеваниями легких и ее коррекция [Текст] / Л. А. Щеплягина, Ю. В. Горинова, И. К. Волков // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 4. – С. 18–21.

100. Щербина, А. Ю. Первичные иммунодефицитные состояния : вопросы диагностики и лечения [Текст] / А. Ю. Щербина, Т. Г. Косачева, А. Г. Румянцев // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 2–31.

101. Ahmed, J. H. Vitamin D Status and Association of VDR Genetic Polymorphism to Risk of Breast Cancer in Ethiopia [Text] / J. H. Ahmed, E. Makonnen, A. Fotoohi, G. Yimer, D. Seifu, M. Assefa, W. Tigeneh, A. Aseffa, R. Howe, E. Aklillu // Nutrients. – 2019. – № 11 (2). – P. 289.

102. Alanin, M. C. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia [Text] / M. C. Alanin, K. G. Nielsen, C. von Buchwald // *ClinMicrobiol Infect.* – 2015. – Vol. 21 (12). – P. 1091–1097.

103. Ananthakrishnan, A. N. A prospective study of vitamin D status and risk of incident Crohn's disease and ulcerative colitis [Text] / A. N. Ananthakrishnan, L. M. Higuichi, K. Y. Bao, J. R. Korzenik, E. Giovannucci, J. M. Richter, C. S. Fuchs, A. T. Chan // *Gastroenterology.* – 2017. – № 140 (Issue 5, Suppl 1). – P. 113.

104. Aris, R. M. Consensus statement: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis [Text] / R. M. Aris, A. M. Peter, L. K. Bachrach, D. S. Borowitz, R. M. Boyle, S. L. Elkin, T. Cover, D. S. Hardin, C. S. Haworth, M. F. Holick, P. M. Joseph, K. O'brien, E. Tallis, T. B. White // *J. Clin. Endocrinol. & Metabolism.* – 2015. – № 90 (3). – P. 1888–1896.

105. Baeke, F. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system [Text] / F. Baeke, H. Korf, L. Overbergh, E. van Etten, A. Verstuyf, C. Gysemans, C. Mathieu // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2016. – № 121. – P. 221–227.

106. Baeke, F. Vitamin D : modulator of the immune system [Text] / F. Baeke, T. Takiishi, H. Korf, C. Gysemans, C. Mathieu // *CurrOpinPharmacol.* – 2016. – № 10, Issue 4. – P. 482–496.

107. Baines, K. J. Airway β -Defensin-1 protein is elevated in COPD and severe asthma [Text] / K. J. Baines, T. K. Wright, J. L. Simpson, V. M. McDonald, L. G. Wood, K. S. Parsons, P. A. Wark, P. G. Gibson // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Article ID: 407271.

108. Bartley, J. R. Could vitamin d have a potential anti-inflammatory and anti-infective role in bronchiectasis? [Text] / J. R. Bartley, J. E. Garrett, C. C. Grant, Ca. Jr. Camargo // *Current Infectious Disease Reports.* – 2017. – № 15 (2). – P. 148–157.

109. Bartley, J. R. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection [Text] / J. R. Bartley // *J. Laryngol Otol.* – 2018. – № 124 (5). – P. 465–469.

110. Behan, L. PICADAR : a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia [Text] / L. Behan, B. D. Dimitrov, C. E. Kuehni, S. A. Collins // *EurRespir J.* – 2016. – Vol. 47 (4). – P. 1103–1112.
111. Belderbos, M. E. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis [Text] / M. E. Belderbos, M. L. Houben, B. Wilbrink, E. Lentjes, E. M. Bloemen, J. L. Kimpen, M. Rovers, L. Bont // *Pediatrics.* – 2017. – № 127 (6). – P. 1513–1520.
112. Bernatsky, S. Surveillance of systemic autoimmune rheumatic diseases using administrative data [Text] / S. Bernatsky, L. Lix, G. J. Hanly, M. Hudson, E. Badley, C. Peschken, C. A. Pineau, A. E. Clarke, R. Fortin, M. Smith, P. Bélisle, C. Lagace, L. Bergeron, L. Joseph // *Rheumatol Int.* – 2016. – № 31. – P. 549–554.
113. Bhutta, Z. A. Vitamin D reduces respiratory tract infections frequency [Text] / Z. A. Bhutta // *J. Pediatr.* – 2017. – № 186. – P. 209–212.
114. Black, P. N. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey [Text] / P. N. Black, R. Scragg // *Chest.* – 2015. – Vol. 128. – P. 3792–3798.
115. Bora, S. A. The gut microbiota regulates endocrine vitamin D metabolism through fibroblast growth factor 23 [Text] / S. A. Bora, M. J. Kennett, P. B. Smith, A. D. Patterson, M. T. Cantorna // *Front Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – ID 408.
116. Bradley, M. Judy Cystic fibrosis research in allied health and nursing professions [Text] / Judy M. Bradley, Susan Madge, Alison M. Morton, Alexandra L. Quittner, J. Stuart Elborn // *J. of Cystic Fibrosis.* – 2017. – № 11. – C. 387–392.
117. Bscheider, M. Vitamin D immunoregulation through dendritic cells [Text] / M. Bscheider, E. C. Butcher // *Immunology.* – 2016. – № 148. – P. 227–236.
118. Carter, G. D. Assessing Vitamin D Status : Time for a Rethink? [Text] / G. D. Carter, K. W. Phinney // *Clinical Chemistry.* – 2014, June. – Vol. 60, № 6. – P. 809–811.
119. Ceran, S. Congenital lobar emphysema : is surgery routinely necessary [Text] / S. Ceran, B. Altuntas, G. Sunam and I. Bulut // *African Journal of Paediatric Surgery.* – 2016. – Vol. 7 (1). – P. 36–37.

120. Cho, Y. A. Vitamin D receptor FokI polymorphism and the risks of colorectal cancer, inflammatory bowel disease, and colorectal adenoma [Text] / Y. A. Cho, J. Lee, J. H. Oh, H. J. Chang, D. K. Sohn, A. Shin, J. Kim // *Scientific Reports*. – 2018. – № 8 (1). – P. 1–9.
121. Eber, E. Paediatric respiratory medicine. ERS Handbook. 1st ed. European Respiratory Society [Text] / E. Eber, F. Midulla, 2013. – 719 p.
122. Elborn, J. S. Cysticfibrosis [Text] / J. S. Elborn // *TheLancet*. – 2016. – № 388 (10059). – P. 2519–2531.
123. El-Radhi, A. S. High incidence of rickets in children with wheezy bronchitis in a developing country [Text] / A. S. El-Radhi, M. Majeed, N. Mansor // *J. R. Soc. Med.* – 2016. – Vol. 75. – P. 884–887.
124. Fatma, H. Association of Vitamin D receptor gene Bsm I polymorphism with type 2 diabetes mellitus in Pakistani population [Text] / H. Fatma, S. N. Abdul // *Afr Health Sci.* – 2019. – № 19 (2). – P. 2164–2171.
125. Gil, A. Vitamin D: Classic and Novel Actions [Text] / A. Gil, J. Plaza-Diaz, M.D. Mesa // *Ann Nutr. Metab.* – 2018. – № 72 (2). – P. 87–95.
126. Gupta, V. Vitamin D: Extra skeletal effects [Text] / V. Gupta // *J. Med. NutrNutraceut.* – 2012. – № 1. – P. 17–26.
127. Hall, W. B. Vitamin D deficiency in cystic fibrosis [Electronic resource] / W. B. Hall, A. A. Sparks, R. M. Aris // *Int. J. Endocrinol.* – 2016. – Access mode : <http://dx.doi.org/10.1155/2010/218691>. – Date of the application : 18.07.2020/
128. Harris, M. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children [Text] / M. Harris, J. Clark, N. Coote, A. Thomson // *Thorax*. – 2016. – Vol. 66. – P. 2–23.
129. Hoan, N. X. Vitamin D receptor ApaI polymorphism associated with progression of liver disease in Vietnamese patients chronically infected with hepatitis B virus [Text] / N. X. Hoan, N. Khuyen, D. P. Giang // *BMC Med Genet.* – 2019. – № 20 (1). – P. 201.
130. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [Text] / M. F. Holick, N. C Binkley, H.

A. Bischoff-Ferrari, M. G. Catherine, A. H. David, P. H. Robert, C. M. Weaver // *J. ClinEndocrinol Metab.* – 2018. – № 96 (7). – P. 1911–1930.

131. Jorgensen, S. P. Clinical trial : vitamin D3 treatment in Crohn's disease – a randomized double-blind placebo-controlled study [Text] / S. P. Jorgensen, J. Agnholt, H. Glerup // *Alimentary Therapeutics.* – 2017. – № 32 (Issue 3). – P. 377–383.

132. Kambale, P. R. Study of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism (FokI, TaqI and ApaI) Among Prostate Cancer Patients in North India [Text] / P. R. Kambale, D. Haldar, B. C. Kabi, K. P. Kambale // *J. ClinDiagn Res.* – 2017. – № 11 (6). – P. 5–8.

133. Kanhere, M. Role of vitamin D on gut microbiota in cystic fibrosis [Text] / M. Kanhere, B. Chassaing, A. T. Gewirtz, V. Tangpricha // *J. of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* – 2018. – № 175. – P. 82–87.

134. Karray, E. F. Associations of vitamin D receptor gene polymorphisms FokI and BsmI with susceptibility to rheumatoid arthritis and Behçet's disease in Tunisians [Text] / E. F. Karray, I. Ben Dhifallah, K. Ben Abdelghani, I. Ben Ghorbel, M. Khanfir, H. Houman, B. Ghorbel, M. Khanfir, H. Houman, K. Hamzaoui, L. Zakraou // *Joint Bone Spine.* – 2016. – № 79 (2). – P. 144–148.

135. Kellett, F. Nebulised 7 % hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis [Text] / F. Kellett, N. M. Robert // *Respir Med.* – 2017. – Vol. 105 (12). – P. 1831–1835.

136. Khoo, A. L. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases [Text] / A. L. Khoo, L. Chai, H. Koenen, I. Joosten, M. Netea, A. van der Ven // *Crit. Rev. Microbiol.* – 2017. – № 38 (2). – P. 122–135.

137. Kim, S. W. Association between vitamin D receptor polymorphisms and osteoporosis in patients with COPD [Text] / S. W. Kim, J. M. Lee, J. H. Ha, H. H. Kang, C. K. Rhee, J. W. Kim, H. S. Moon, K. H. Baek, S. H. Lee // *Int. J. Chrono Pulmon Dis.* – 2015. – № 10. – P. 1809–1817.

138. Kongsbak, M. Vitamin D-binding protein controls T cell responses to vitamin D [Text] / M. Kongsbak, M. R. von Essen, T. B. Levring, P. Schjerling, A. Woetmann, N. Odum // *BMC Immunol.* – 2014. – № 15 (1). – P. 35.

139. Kunisaki, K. M. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study [Text] / K. M. Kunisaki, D. E. Niewoehner, R. J. Singh // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 37, № 2. – P. 238–243.

140. Kurland, G. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline : Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy [Text] / G. Kurland, R. R. Deterding, J. S. Hagood, L. R. Young, A. S. Brody, R. G. Castile, S. Dell, L. L. Fan, A. Hamvas, B. C. Hilman, C. Langston, L. M. Nogee, G. J. Redding // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2013. – Vol. 188. – P. 376–394.

141. Lammi, N. A high incidence of type 1 diabetes and an alarming increase in the incidence of type 2 diabetes among young adults in Finland between 1992 and 1996 [Text] / N. Lammi, O. Taskinen, E. Moltchanova, I. L. Notkola, J. G. Eriksson, J. Tuomilehto, M. Karvonen // *Diabetologia.* – 2017. – № 50 (7). – P. 1393–1400.

142. LaRusch, J. Mechanisms of CFTR functional variants that impair regulated bicarbonate permeation and increase risk for pancreatitis but not for cystic fibrosis [Text] / J. LaRusch, J. Jung, I. J. General, M. D. Lewis, H. W. Park, R. E. Brand, A. Gelrud, M. A. Anderson, P. A. Banks, D. Conwell, C. Lawrence, J. Romagnuolo, J. Baillie, S. Alkaade, G. Cote, T. B. Gardner, S. T. Amann, A. Slivka, B. Sandhu, A. Aloe, M. L. Kienholz, D. Yadav, M. M. Barmada, I. Bahar, M. G. Lee, D. C. Whitcomb // *PLOS Genetics.* – 2014. – Vol. 10 (7). – P. 1–15.

143. Leiter, K. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with severity of wheezing illnesses and asthma exacerbations in children [Text] / K. Leiter, K. Franks, M. L. Borland // *J. Steroid BiochemMol Biol.* – 2020. – № 201. – P. 105–692.

144. Loukou, I. Association of vitamin D status with lung function measurements in children and adolescents with cystic fibrosis [Text] / I. Loukou, M. Moustaki, O. Sardieli, M. Plyta, K. Douros // *Pediatric Pulmonology.* – 2020. – № 55 (6). – P. 1375–1380.

145. Lucas, J. S. Primary ciliary dyskinesia. Chapter 12. In: Cordier J-F, editor [Text] / J. S. Lucas, W. T. Walker, C. E. Kuehni, R. Lazor // *Orphan lung diseases. European Respiratory Society Monographs.* – 2017. – Vol. 54. – P. 201–217.

146. Luo, Y. Y. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and pediatric Crohn's disease in China : a study based on gene sequencing [Text] / Y. Y. Luo, X. L. Shu, H. Zhao, J. D. Yu, M. Ma, J. Chen // *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. – 2018. – № 15 (11). – P. 1006–1008.

147. Madhok, V. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2012 and 2013. Part 1. Epidemiology, mechanisms of disease and methodological issues [Text] / V. Madhok, M. Futamura, K. S. Thomas, S. Barbarot // *ClinExpDermatol*. – 2015, Apr. – № 40 (3). – P. 238–242.

148. Mathyssen, C. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials [Text] / C. Mathyssen, G. Gayan-Ramirez, R. Bouillon // *JanssensPol Arch Intern Med*. – 2017. – № 127 (11). – P. 775–784.

149. Mirra, V. Primary ciliary dyskinesia : an update on clinical aspects, genetics, diagnosis, and future treatment strategies [Text] / V. Mirra, C. Werner, F. Santamaria // *Front Pediatr*. – 2017. – Vol. 5. – P. 135.

150. Montasser, N. Congenital Pulmonary Malformation in Children [Text] / N. Montasser, E. Basil, P. Greally // *J. Scientifica*. – 2017, May. – P. 1–7.

151. Morales, E. Vitamin D Metabolism Genes in Asthma and Atopy [Text] / E. Morales, M. Sanchez-Solis, L. Garcia-Marcos // *Mini Rev Med Chem*. – 2015. – № 15 (11). – P. 913–926.

152. Moustaki, M. Role of vitamin D in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis [Text] / M. Moustaki, I. Loukou, K. N. Priftis, K. Douros // *World journal of clinical pediatrics*. – 2017. – № 6 (3). – P. 132–142.

153. Muhe, L. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children [Text] / L. Muhe, S. Lulseged, K. E. Mason, E. A. Simoes // *Lancet*. – 2017. – № 349. – P. 1801–1804.

154. Munck, A. Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID) : A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening [Text] / A. Munck, S. J. Mayell, V. Winters, A. Shawcross, N. Derichs, R. Parad, J. Barben, K. W. Southern // *J. Cyst Fibros*. – 2015. – № 14 (6). – P. 706–713.

155. Montasser, N. Congenital Pulmonary Malformation in Children [Text] / N. Montasser, E. Basil, P. Greally // J. Scientifica. – 2012. – 2012, May. – P. 1–7.

156. Narooie-Nejad, M. Positive Association of Vitamin D Receptor Gene Variations with Multiple Sclerosis in South East Iranian Population [Text] / M. Narooie-Nejad, M. Moossavi, A. Torkamanzahi, A. Moghtaderi // Biomed Res Int. – 2015. – P. 427–519.

157. Nicolson, C. H. The long term effect of inhaled hypertonic saline 6 % in non-cystic fibrosis bronchiectasis [Text] / C. H. Nicolson, R. G. Stirling, B. M. Borg, P. Thomas, P. Bye // Respir Med. – 2012. – Vol. 106 (5). – P. 661–667.

158. Norek, A. Genetycznemarkeryosteopeniiiosteoporozy w mukowiscydozie [Text] / A. Norek, B. Romanowska-Pietrasiak, J. Bal // Med. WiekuRozwoj. – 2016. – № 10 (1 Pt 2). – P. 275–287.

159. Norek, A. Genetycznemarkeryryzykawystapieniaobnizonejgęstości mineralnej tkanki kostnej u dzieci z mukowiscydosa [Text] / A. Norek, D. Sands, A. Sobczyńska-Tomaszewska // Med. WiekuRozwoj. – 2017. – № 14 (4). – P. 334–343.

160. Ooi, C.Y. Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening [Text] / C. Y. Ooi, C. Castellani, K. Keenan, J. Avolio, S. Volpi, M. Boland, T. Kovesi, C. Bjornson, M. A. Chilvers, L. Morgan, R. Wylick, S. Kent, A. Price, M. Solomon, K. Tam, L. Taylor, K. A. Malitt, F. Ratjen, P. R. Durie, T. Gonska // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135 (6). – P. 1377–1385.

161. Paff, T. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia [Text] / T. Paff, J. M. Daniels, E. J. Weersink, A. Vonk // EurRespir J. – 2017. – Vol. 49 (2). – P. 160–177.

162. Paxton, G. A. Vitamin D and health in pregnancy, infants, children and adolescents in Australia and New Zealand : a position statement [Text] / G. A. Paxton, G. R. Teale, C. A. Nowson, R. S. Mason, J. McGrath, M. Thompson, A. Siafarikas, C. P. Rodda, C. F. Munns // Med. J. Aust. – 2013. – № 198 (3). – P. 142–143.

163. Rohde, G. G. The role of viruses in CAP [Text] / G. G. Rohde // Community-acquired pneumonia : European respiratory monograph. – 2014. – P. 74–87.

164. Safar, H. A. Vitamin D receptor gene polymorphisms among Emirati patients with type 2 diabetes mellitus [Text] / H. A. Safar, SEH Chehadeh, L. Abdel-Wareth, A. Haq, H. F. Jelinek, G. ElGhazali, F. A. Anouti // *J. Steroid BiochemMol Biol.* – 2018. – № 175. – P. 119–124.
165. Sassi, F. Vitamin D : nutrient, hormone, and immunomodulator [Text] / F. Sassi, C. Tamone, P. D'Amelio // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, № 11. – pii: E1656.
166. Selimzyanova, L. Age at diagnosis in children with primary ciliary dyskinesia (PCD) in Russian Federation (RF) [Text] / L. Selimzyanova, E. Sereda // *EurRespir J.* – 2011. – Vol. 38 (Suppl 55). – P. 1183.
167. Sexauer, W. P. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary dysfunction in cystic fibrosis [Text] / W. P. Sexauer, A. Hadeh, P. A. Ohman-Strickland, G. R. Graff, A. Atlas, D. Bisberg, D. Hadjiliadis, S. H. Michel, D. Mintz, R. Chakraborty, B. Marra, P. Lomas, T. Ward, M. Sassman, G. C. Imbesi, D. M. Kitch // *J. Cyst Fibros.* – 2015. – № 14 (4). – P. 497–506.
168. Shapiro, A. J. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia : PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review [Text] / A. J. Shapiro, M. A. Zariwala, T. Ferkol, S. D. Davis, S. D. Sagel, S. D. Dell, M. Rosenfeld, K. N. Olivier, C. E. Milla, S. J. Daniel, A. J. Kimple, M. Manion, M. R. Knowles, M. W. Leigh // *PediatrPulmonol.* – 2016. – Vol. 51 (2). – P. 115–132.
169. Shapiro, A. J. Accuracy of nasal nitric oxide measurement as a diagnostic test for primary ciliary dyskinesia. A systematic review and meta-analysis [Text] / A. J. Shapiro, M. Josephson, M. Rosenfeld, M. Rosenfeld, O. Yilmaz, S. D. Davis, P. Deepika, E. Guadagno, M. W. Leigh, V. Lavergne // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – Vol. 14 (7). – № 1184–1196.
170. Shellhaas, R. A. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency among children with epilepsy [Text] / R. A. Shellhaas, A. K. Barks, S. M. Joshi // *Pediatr. Neurol.* – 2017. – № 42 (6). – P. 422–426.
171. Shen, L. H. Association of vitamin D binding protein variants with susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease [Text] / L. H. Shen, X. M. Zhang, D. J. Su // *J. Int. Med. Res.* – 2016. – Vol. 38, № 3. – P. 1093–1098.

172. Song, G. G. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis : A meta-analysis [Text] / G. G. Song, S. C. Bae, Y. H. Lee // *Z. Rheumatol.* – 2016. – № 75 (3). – P. 322–329.

173. Siqueira, T. W. Avaliação do polimorfismo do gene VDR e valores séricos de vitamina D no diabetes mellitus gestacional [Text] / T. W. Siqueira, E. Araujo Júnior, R. Mattar, S. Daher // *Rev Bras Ginecol.* – 2019. – № 41 (7). – P. 425–431.

174. Spriestersbach, A. Descriptive Statistics The Specification of Statistical Measures and Their Presentation in Tables and Graphs. Part 7 of a Series on 42 Evaluation of Scientific Publications [Text] / A. Spriestersbach, B. Röhrig, J.-B. duPrel, M. Blettner // *DtschArztebl Int.* – 2019. – Vol. 106. – P. 578–583.

175. Strippoli, M. P. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice [Text] / M. P. Strippoli, T. Frischer, A. Barbato // *EurRespir J.* – 2012. – Vol. 39 (6). – P. 1482–1491.

176. Tangpricha, V. Cystic Fibrosis Foundation Vitamin D Evidence-Based Review Committee. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis : evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation [Text] / V. Tangpricha, A. Kelly, A. Stephenson, K. Maguiness, J. Enders, K. A. Robinson, B. C. Marshall, D. Borowitz // *J. ClinEndocrinolMetab.* – 2012. – № 97 (4). – P. 1082–1093.

177. Thomas, J. Sunshine, Sadness and Seasonality: 25 Hydroxyvitamin D and depressive symptoms in United Arab Emirates (UAE) [Text] / J. Thomas, F. Al-Anouti, S. A l-Hasani, L. Abdel-Wareth, A. Haq // *Int. J. Ment. Health Promotion.* – 2017. – № 13. – P. 23–26.

178. Tizaoui, K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis : systematic review and meta-analysis of case-control studies [Text] / K. Tizaoui, W. Kaabachi, A. Hamzaoui, K. Hamzaoui // *Cellular & Molecular Immunol.* – 2015. – № 12. – P. 243–252.

179. Tripathi, G. Vitamin D receptor genetic variants among patients with end-stage renal disease [Text] / G. Tripathi, R. Sharma, R. K. Sharma, S. K. Gupta, S. N. Sankhwar, S. Agrawal // *Renal failure.* – 2018. – № 32 (8). – P. 969–977.

180. Uitterlinden, A. G. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [Text] / A. G. Uitterlinden, Y. Fang, J. B. Van Meurs, H. A. Pols, J. P. Van Leeuwen // Review. Gene. – 2004. – № 338. – P. 143–156.
181. Ward, L. M. The management of osteoporosis in children [Text] / L. M. Ward, V. N. Konji, J. Ma // Osteoporos. Int. – 2016. – № 27 (7). – P. 2147–2179.
182. Werner, C. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia [Text] / C. Werner, J. G. Onnebrink, H. Omran // Cilia. – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 2.
183. Wilkinson, R. J. Latent Transition Analyses in Clinical Cohorts [Text] / R. J. Wilkinson // American journal of epidemiology. – 2017. – № 185 (8). – P. 1–2.
184. Xia, S. Associations of ulcerative colitis with vitamin D receptor gene polymorphisms and serum levels of 25-hydroxyl vitamin D [Text] / S. Xia, X. Xia, W. Wang, L. Yu, J. Jin, X. Lin // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2014. – № 94 (14). – P. 1060–1066.
185. Xystrakis, E. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients [Text] / E. Xystrakis, S. Kusumakar, S. Boswell, D. F. Richards, T. T. Adikibi, C. Pridgeon, M. J. Dallman, T.-K. Loke, D. Robinson, F. J. Barrat, A. O'Garra, P. Lavender, T. H. Lee, C. Corrigan, C. M. Hawrylowicz // J. Clin. Invest. – 2016. – № 116 (1). – P. 146–155.
186. Zhao, D. D. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma : A meta-analysis [Text] / D. D. Zhao, D. D. Yu, Q. Q. Ren, B. Dong, F. Zhao, Y. H. Sun // Pediatr Pulmonol. – 2017. – № 52 (4). – C. 423–429.
187. Zollner, G. Nuclear receptors as therapeutic targets in cholestatic liver diseases [Text] / G. Zollner, M. Trauner // Br. J. Pharmacol. – 2019. – № 156. – P. 7–27.