

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**АЗИМОВА КАМОЛА ТАЛАТОВНА**

**ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА ФАКТОРОВ РИСКА  
РАЗВИТИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ**

**Монография**

**САМАРКАНД - 2025**

УДК 616.233-002-053.2

Азимова К.Т.

Острый бронхолит у детей: диагностика факторов риска развития бронхообструктивных состояний.

Текст: Монография / Азимова К.Т. Самарканд: 2025

В монографии представлено обоснование и новое решение актуальной проблемы современной медицины, посвященное вопросам диагностики и профилактики развития острого бронхолита у детей с повторным бронхообструктивным состоянием. Монография предназначена для педиатров, пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики, магистров, клинических ординаторов и студентов медицинских ВУЗов.

Рецензенты:

Давлатов С.С.

Профессор кафедры факультетской  
и госпитальной хирургии Бухарского  
Государственного медицинского  
института Имени Абу Али ибн Сино  
доктор медицинских наук

Лим М.В.

Доцент кафедры  
1-Педиатрии и неонатологии  
СамГосМУ DsC

Самарканд: 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>БА</b>	бронхиальная астма
<b>БОС</b>	бронхиальной обструкции синдром
<b>ВДП</b>	верхние дыхательные пути
<b>РСВ</b>	респираторно-синцитиальная инфекция
<b>ИФА</b>	иммуноферментный анализ
<b>ЗВДП</b>	заболевания верхних дыхательных путей
<b>МИ</b>	микоплазменная инфекция
<b>ОБ</b>	острый бронхолит
<b>ОРЗ</b>	острые респираторные заболевания
<b>ООБ</b>	острый обструктивный бронхит
<b>ПК</b>	прогностический коэффициент
<b>ПЦР</b>	полимеразная цепная реакция
<b>ХОБЛ</b>	хроническая обструктивная болезнь легких
<b>Ig E</b>	иммуноглобулин E
<b>IL</b>	интерлейкин
<b>IL-4</b>	интерлейкин 4
<b>IL-6</b>	интерлейкин 6
<b>IL-8</b>	интерлейкин 8
<b>IL-10</b>	интерлейкин 10
<b>INF <math>\gamma</math></b>	интерферон гамма
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	фактор некроза опухоли альфа

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	
Список сокращений.....	
Введение.....	
<b>ГЛАВА I. ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ У ДЕТЕЙ.....</b>	
1.1.Эпидемиологические особенности и медико-социальная значимость острого бронхиолита у детей.....	
1.2. Роль цитокиновой регуляции и выработки секретоглобина при бронхообструктивном синдроме.....	
<b>ГЛАВА II. ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	
2.2. Методы исследования.....	
2.2.1. Иммунологические методы исследования.....	
2.3. Этиологические факторы и клиническая характеристика детей с острым бронхиолитом.....	
2.4. Статистические методы.....	
<b>ГЛАВА III. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО БРОНХИОЛИТА</b>	
3.1. Сравнительная характеристика по выявлению факторов риска развития острого бронхиолита у детей.....	
3.2. Особенности цитокинового профиля у детей с острым бронхиолитом в сравнительном аспекте.....	
<b>ГЛАВА IV. СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ БРОНХИОЛИТ НА ОСНОВЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....</b>	
Заключение.....	
Список литературы.....	

## ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхолит (ОБ) является одним из самых распространённых и тяжелых заболеваний детей раннего возраста и ежегодно связан с 15–17% всех госпитализаций детей младше 2 лет в отделения неотложной помощи.

Мировые литературные источники свидетельствуют, что перенесенный острый бронхолит, в дальнейшем связан с развитием рецидивов бронхообструктивных состояний и развития бронхиальной астмы.

У детей с острым бронхолитом выявлен характерный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, который сохраняясь в остром периоде в последующем способствует формированию процессов ремоделирования бронхов с развитием повторной, а затем не обратимой обструкции.

Настоящая монография определяется применением апробированных теоретических и практических подходов и методов, достаточным объемом выборки пациентов, подтверждена использованием современных методов исследования, на основе дополняющих друг друга клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования, разработкой мероприятий направленных на персонафицированную диагностику и профилактику развития острого бронхолита у детей и повторных бронхообструктивных состояний, с сопоставлением и обоснованием с данными зарубежных и региональных исследователей со свидетельством достоверности полученных результатов, которые имеют важное практическое значение.

Автор монографии надеется, что представленные в ней материалы вызовут клинический интерес у широкого круга специалистов, включая педиатров, пульмонологов, аллергологов и врачей общей практики.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологические особенности и медико-социальная значимость острого бронхолита у детей

---

**Острый бронхолит** – острое, инфекционно-воспалительное заболевание мельчайших бронхов и бронхиол. Вызывается преимущественно вирусными агентами, в большинстве случаев встречается у детей первых 2 лет жизни, протекает с нарушением проходимости нижних дыхательных путей в виде дыхательной недостаточности, кашлем и двусторонними хрипами в легких (Потапова Н.Л., Марковская А.И., 2023) . Характеризуется выраженным отеком слизистой оболочки бронхиол, лимфоцитарной инфильтрацией и десквамацией эпителия усилением секреции слизи с закупоркой мелких бронхов, неблагоприятными исходами как в острый, так и отдаленный период с развитием бронхиальной астмы (Катилов А.В. , Валиулис А., 2020).

Актуальность проблемы острого бронхолита связана с тяжелой степенью обструктивных нарушений нижних дыхательных путей у детей раннего возраста, сопровождающейся тяжелой дыхательной недостаточностью, а в последствии приводя к повторному возникновению бронхообструктивного синдрома (БОС). В связи с этим выявление персонифицированных факторов риска развития заболевания, своевременная диагностика, комплексная оценка клинических, лабораторных проявлений, с формированием долгосрочного прогноза вероятности повтора бронхообструктивных состояний у детей, перенесших острый бронхолит, с профилактикой осложнений является проблемой, требующей решения в медицине.( Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А.,2017, Kailey A.Remien, et al., 2023).

Бронхолит в большинстве случаев (90%) является причиной госпитализации детей первого года жизни. Каждый год по всему миру количество зарегистрированных случаев острого бронхолита у детей превышает 150 млн., из которых около для 12 млн. требуется госпитализация в стационар (Овсянников Д.Ю, Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., 2017).

Мировые литературные источники свидетельствуют, что острый бронхит, особенно обусловленный РС инфекцией в дальнейшем связан с развитием рецидивов бронхообструктивных состояний и развитием бронхиальной астмы. Исследования, проведенные в Испании, показали, что дети перенесшие с HBoV-бронхит, метапневмовирусный бронхит, RSV-бронхит подвергаются повышенному риску развития астмы в возрасте 5–7 лет (Del Rosal, T., Garcia-Garcia, 2016). Исследования, проведенные в более ранние сроки в США показали, что тяжесть детского бронхита связана с тяжестью течения бронхиальной астмы у детей раннего возраста (Castro-Rodriguez J.A.2018).

География распространенности респираторно-синцитиального (РСВ) вируса повсеместная, для него характерна сезонность возникновения. В странах Европы, большей части России, США, Канаде, Китае заболеваемость РС-вирусом приходится на середину зимы, а в Бразилии, странах Африки, Австралии респираторно-синцитиальная вирусная инфекция чаще отмечается в период с поздней весны до середины лета (Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., 2014). В странах с умеренным климатом ежегодный эпидемический подъем заболеваемости наблюдается в период с ноября до апреля (Russell C.D., Unger S.A., Walton M. et. Al., 2017).

В настоящее время большое внимание уделяется про- и противовоспалительным цитокинам, участвующим в процессах иммунитета, действие которых связано с биологическими эффектами, определяющими тяжесть течения и исход острых респираторных вирусных инфекций, в том числе и острого бронхита (Шипилов М.В., 2017, Трушина Е.Ю., 2019). Наряду с изученными свойствами фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), обладающего универсальными противовирусными свойствами, особая роль отведена IL-4, IL-6, IL-8, IL-10. В результате непрямого иммунорегуляции воспалительных процессов реализуется защита против многих видов патогенов в том числе и вирусов (Афанасьева О.И.,2021). В связи с этим нам представило интерес изучить особенности цитокинового статуса у детей с острым бронхитом.

У 55,0% детей, перенесших бронхиолит, в дальнейшем часто развивается респираторная патология с бронхообструктивным синдромом. Это связано с тем, что частично неразрешенный застой мокроты в бронхиолах приводит через несколько лет к снижению жизненной емкости легких, далее – к хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме (Шавази Н.М., Лим М.В. 2016). Сегодня в мире, особенно в условиях пандемии Covid-19, отмечается тенденция к учащению случаев респираторных вирусных инфекций, которые осложняются острым бронхиолитом. Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе, свидетельствуют о том, что не менее 30% детей раннего возраста переносят, по крайней мере, один эпизод бронхиальной обструкции на фоне вирусных инфекций (Chun Yi Lee, Chia Hsin Sung, Meng Che Wu, Yu Chuan Chang, Jih Chin Chang, Yu Ping Fang, Nancy M. Wang, Teh Ying Chou, 2023). В Европе бронхиолитом, вызванным респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией болеет около 70% грудных детей (Ларина Т.Ю., 2022, Лебедеико А.А. 2018). В Америке заболеваемость бронхиолитом составляет среди детей первого года жизни составляет 47,8 на 1 000, из них госпитализируются в стационар ежегодно более 250 000 больных (Катиллов А.В., Валиулис А. 2020). Дети старше 1 года, взрослые и старики болеют бронхиолитом при условии наличия у них врожденных или приобретенных иммунодефицитных состояний, искусственной иммуносупрессии в связи с пересадкой органов (Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Чернышева О.Е., 2012). Статистические данные за последние 20 лет свидетельствуют о учащении заболеваемости респираторно-синцитиальным бронхиолитом с 5,4% до 16,4%. Мальчики болеют немного чаще, чем девочки. Смертность от бронхиолита достаточно высока и колеблется в пределах 1-2% (Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. 2014). В Великобритании летальность от острого бронхиолита составляла 3,3 на 100 000 детей, в Америке – 6,1 на 100 000 детей (Memish Z. A., Alhakeem R., Stephens G.M. 2013).

Грудные дети и дети дошкольного возраста, в абсолютном большинстве случаев, инфицированы респираторно-синцитиальным вирусом или заболевают острым бронхиолитом, основным этиологическим фактором развития которого

является именно РСВ (Nelemans T., Kikkert M 2019), 95% вновь заболевших детей имеют антитела к этому вирусу, однако в организме не вырабатывается стойкий иммунитет и поэтому возможны реинфекции (Правада Н.С., Серёгина В.А., Будрицкий А.М., Янченко В.В. 2018). Этиологическими факторами бронхолитов, могут быть другие инфекционные агенты: вирусы гриппа и парагриппа (8–30%); аденовирусная инфекция (5–10%); риновирус (15–40%); бокавирус (5%); микоплазма (5–15%); коронавирус; вирус простого герпеса; вирус эпидемического паротита; энтеровирус (Делягин В.М., 2014).

В качестве этиологического фактора развития острого бронхолита у детей, вирус парагриппа А и В занимает второе место после респираторно-синцитиального вируса. На долю вирусов гриппа и парагриппа приходится около половины случаев бронхолита и четверть всех случаев пневмонии новорожденных и грудных детей. Чаще заболеваемость этими вирусными инфекциями регистрируется в весенний и осенний промежуток года (Шамсиев Ф. М., Муратова К. Р., 2024).

Бронхолиты, обусловленные аденовирусной инфекцией (3-й и 7-й серотипы AdV3h, AdV7h), встречаются в 8-20% случаев и регистрируются в период с февраля по июнь (Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C, et al ,2014). Примерно 1,3% детей с хроническими и рецидивирующими респираторными болезнями имеют постинфекционный облитерирующий бронхолит, как осложнение тяжелого острого вирусного бронхолита аденовирусной этиологии (Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et. al. 2020).

Риновирус обладает сезонностью (весна, осень), в 40-50% случаев – главный этиологический фактор воспалительных процессов у грудных детей с отягощенным анамнезом. В 1/3 всех случаев острого бронхолита у детей возбудителем заболевания признан риновирус, 2/3 случаев наблюдается микст-инфекция – сочетание респираторно-синцитиального вируса и риновируса. В 2001 г. метапневмовирус, в 2005 г. бокавирус, микоплазма и хламидии были добавочно признаны этиологическими факторами развития бронхолитов у детей раннего возраста (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases ,2014).

Некоторые авторы указывают, что коронавирус достаточно часто (до 20% случаев) является возбудителем воспалительных процессов дистальных отделов респираторного тракта, что стало особенно актуально в 2020 году в связи с пандемией Covid-19 вируса Sars-Cov-2. (Andrea T. Borchers & Christopher Chang & M. Eric Gershwin & Laurel J. Gershwin, 2013)

1–2% детей с бронхиолитами госпитализируются. Применение пульсоксиметрии в условиях пандемии Covid-19 привело к увеличению количества госпитализаций по поводу бронхиолита. Российские авторы отмечают, что в 45% недоношенных детей первого года жизни страдали нозокомиальным респираторно-синцитиальным вирусным бронхиолитом. Эти дети родились на сроке гестации менее 32 нед, в среднем 30 нед. Исследования показали, что дети, рожденные до 32-й недели гестации, в 4,65 раз чаще переносят респираторно-синцитиальную вирусную инфекцию в тяжелой форме (Remien KA, Amarin JZ, Horvat SM, Nofziger RA, Page-Goertz CK, et al, 2023).

Таким образом, роль возбудителя в развитии заболевания имеет связь с временем года, возрастом ребенка, наличия сопутствующей патологии и отягощенного анамнеза. Воспалительные процессы вирусной этиологии у детей часто осложняются бронхообструктивным синдромом: острым ларингитом и бронхиолитом ( Шарипова Н. П., Шамсиев Ф. М., 2024).

Риносинцитиальную вирусную инфекцию переносят 95% детей в возрасте до двух лет, у 20-30% из них возникает бронхиолит, это свидетельствует о наличии предрасполагающих факторов. Среди них можно выделить: вес при рождении менее 2500 г (особенно при многоплодной беременности), срок гестации менее 35 недель, рождение ребенка в период сезонных вспышек вирусных инфекций, наличие в семье детей, посещающих ясли/сад, больше подвержены мальчики в возрасте 2-4 месяцев, имеющие пороки развития органов дыхания и сердца, иммунодефицитные состояния, злоупотребление матерью никотином и алкоголем во время беременности. Неблагоприятное воздействие никотина при злоупотреблении сигаретами матери во время беременности, является не только

фактором, предрасполагающим к бронхиолиту, но и утяжеляет течение болезни (Akshita Soni, S K Kabra, Rakesh Lodha, 2023).

Тяжелая форма респираторно-синцитиальной вирусной инфекции наблюдается: у недоношенных детей; у детей с хроническими заболеваниями легких, включая муковисцидоз и дисплазию бронхолегочной системы; у детей с патологией сердечно-сосудистой системы, нейромышечными заболеваниями, иммунодефицитами (Правада Н.С., Серёгина В.А., Будрицкий А.М., Янченко В.В. 2018). К дополнительным факторам риска относят: продолжительность грудного вскармливания менее 2 мес.; задержка внутриутробного развития плода; двое и более детей, проживающих в одной спальне; перенаселенность жилища; более частое использование газа, чем электричества для приготовления пищи и др. Савенкова М.С., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е., 2016).

Общеизвестно, что у грудных детей респираторно-синцитиальный вирус – ключевой этиологический фактор острого бронхиолита. Однако патогенез развития острого бронхиолита в зависимости от этиологического фактора имеет общие механизмы. Вирус проходит через эпителиальные клетки дистальных отрезков бронхиального дерева, вызывает их повреждение, некроз, десквамацию эпителия, отёк и гиперплазию слизистой, воспалительную инфильтрацию через 24 часа от момента внедрения возбудителя. В результате продукции вязкого бронхиального секрета происходит застой его в мелких бронхиолах, что приводит к обструкции многоядерными сосочковидными разрастаниями и гипоксии тканей, что является причиной тахипноэ. Такая морфологическая картина острого вирусного бронхиолита объясняет малую эффективность бронхоспазмолитиков у большинства пациентов (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Давыдова И.В., Бакрадзе М.Д., Куличенко Т.В., 2019). При бронхиолите возможны ателектазы легких при полной обтурации бронхиального канала или, при частичной закупорке, диффузные проявления симптома «воздушной ловушки» (Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М., 2022). Из-за возникших нарушений вентиляционно-перфузионных функций развивается кислородное

голодание и повышение уровня углекислого газа в крови. У детей, родившихся с малым гестационным сроком, с сопутствующей врожденной патологией в виде пороков сердца, заболеваниями нейромышечной системы, при выдохе, развивается дыхательная недостаточность (Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., Образцова Е.В., Дондурей Е.А., Гончарова Е.С., Симбирцев А. С., Лиознов Д. А., 2021). В первые сутки после внедрения возбудителя в клетки, выстилающие респираторный тракт возникает некроз эпителиального покрова бронхиол. Вирусы находятся на поверхности слизистой оболочки бронхиол, глубже в подслизистом слое происходит инфильтрация лимфоцитов и нейтрофилов, что провоцирует секрецию интерферона и провоспалительные цитокины (Зинина Е.П.,2023, Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.,2022). В свою очередь IgE индуцирует аллергическую реакцию, обуславливая тяжесть бронхообструктивного синдрома при бронхиолите. Доказано, что дети получившие иммуноглобулины с молозивом матери, реже подвержены риску развития бронхиолита. Необходимо отдельно отметить тот факт, что закупорка дистальных участков дыхательных путей не имеет в своей основе бронхоконстрикцию (Потапова Н.Л., Марковская А.И., 2023). Проблема обструкции бронхов сохраняется около 2 недель, что связано с тем, что регенерировать слизистые начинают позже этого срока, также у детей нет коллатеральной вентиляции, а «мертвым объемом» значительно больше такового у взрослых (Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et. Al., 2021).

Единой классификации бронхиолитов не существует. Клиническая классификация бронхиолитов основана на этиологии, системную патологию, при которых происходит развитие бронхиолита. Для оценки тяжести течения бронхиолита рекомендовано учитывать признаки дыхательной недостаточности.(Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л., 2010).

С декабря 2019 г. весь мир живет в условиях распространения нового инфекционного заболевания, вызываемого вирусом SARS-CoV-2, что привело к необходимости соблюдения активных мер эпидемической профилактики и изоляции населения во многих странах мира. Severe acute respiratory syndrome

(SARS-CoV), вызванный коронавирусом, был описан в 2002 году (Remien KA, Amarin JZ, Horvat CM, Nofziger RA, Page-Goertz CK, Besunder JB, Potts BK, Forbes ML, Halasa N, Pelletier JH., 2023). Штамм MERS-CoV вызывает тяжелую пневмонию со смертностью около 35%, впервые идентифицирован в Саудовской Аравии в 2012 году (Stuart R Dalziel, Libby Haskell, Sharon O'Brien, Meredith L Borland, Amy C Plint, Franz E Babl, Ed Oakley 2022). Большинство случаев заболеваний MERS-CoV и SARS-CoV-2 эпидемиологически передаются от человека к человеку, однако первоначальным источником являются верблюды и летучие мыши. Зарегистрировано сочетание коронавируса и бокавируса (15% -20% случаев) среди больных ОРВИ.

В последние годы данные европейских, американских и российских исследователей показывают, что доля коронавирусной инфекции в структуре пациентов с ОРВИ составляет от 10 до 40. Для развития тяжелых форм коронавирусного бронхолита и пневмонии необходимым условием является ранний возраст ребенка (до 2 лет), отсутствие специфических антител в крови, а также сочетанность с микоплазменной, гриппозно-парагриппозной инфекцией, которые имеют схожую друг с другом клиническую симптоматику, что в свою очередь создает трудности в верификации диагноза. По данным Красновой Е.И. коронавирус как внутрибольничная инфекция имеет место в 22% всех респираторных инфекций, возникающих во время пребывания в стационаре (Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю, Дегтярев Д.Н., Тигай Ж.Г., 2017).

Среди множества этиологических факторов патологии респираторного тракта респираторно-синцитиальный вирус играет одну из ключевых ролей в развитии и клинической картине острого бронхолита у детей раннего возраста. Респираторно-синцитиальный вирус является причиной высокой заболеваемости, особенно опасен для детей из групп риска (Лещенко И.В., 2023). Клинически инфекция может проявить себя уже в инкубационный период (длительностью от 2 до 5 дней). Симптомами могут быть капризность, отказ от груди, беспокойство, крик. Затем вирус спускается на конечный отдел респираторного аппарата, это является причиной одышки, кашля, хрипов. Явная клиническая картина

бронхиолита начинается с лихорадки и катаральным ринитом, признаками дыхательной недостаточности (Шарипова О. А., Бахранов Ш.С., Хамидов Ф.О., 2021). Все вирусные бронхиолиты клинически протекают одинаково. При РС-бронхиолите часто регистрируется субфебрилитет, либо клинически протекает при нормальной температуре тела. При присоединении бактериальной инфекции (пневмония, гнойный отит, пиелонефрит) отмечается лихорадка, достигающая фебрильных цифр, поэтому при лихорадке  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , необходимо исключить сопутствующую острому бронхиолиту бактериальную патологию (Лим М. В., Иршодзода А. Д., 2023).

Одним из самых первых симптомов острого бронхиолита является непродуктивный кашель, иногда сопровождающийся рвотой.

У детей с острым бронхиолитом регистрируется симптом «свистящего» дыхания. У 10-25% детей, больных бронхиолитом, имеющими факторы риска, развивается апноэ центрального происхождения. Учащение дыхательных движений и одышка при остром бронхиолите часто свидетельствует о обструкции бронхиального дерева. Вследствие одышки часто наблюдается понижение аппетита, вплоть до его полного отсутствия (Малахов А.Б., Анджель А.Е., Озерская И.В., Коваленко И.В., Горев В.В., 2020).

При объективном обследовании детей с бронхиолитом, в отличии от детей с пневмонией наблюдается бочкообразная форма грудной клетки. Вследствие развившейся эмфиземы перкуторно в легких выявляется коробочный звук, а также ограниченная подвижность нижних легочных краев. Аускультативно над легкими выслушивается жесткое дыхание, крепитация, сухие, свистящие, иногда влажные хрипы. (Малахов А.Б., Анджель А.Е., Бережанский П.В., Елагина В.И., Горев В.В., Горбунов А.В., 2021).

Из осложнений, наиболее характерных для бронхиолита можно отметить пневмоторакс, эмфизему, миокардиодистрофия, аритмия, тахикардия, гипонатриемия и др. Эти нарушения являются обратимыми и исчезают при выздоровлении (Шипилов М.В., 2017).

Чаще всего острый бронхиолит у детей протекает со средней степенью тяжести. Для выбора тактики терапии необходимо принимать во внимание малый гестационный возраст при рождении, пороки развития бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, иммунодефицитные состояния. Тяжелое течение бронхиолита проявляется: дыхательной недостаточностью II-III степени, тахипноэ, апноэ, «свистящее» дыхание, вялость, цианоз, отказ от еды (<50% от обычного потребления жидкости за 24 часа).

Для диагностирования бронхиолита лабораторные данные, в частности показатели анализа крови не являются информативными. Посев крови и мочи в бактериологической лаборатории, проводят в случаях тяжелого течения острого бронхиолита, для выявления сопутствующей патологии и дифференциации бактериальных осложнений. Биохимические показатели крови, а также кислотно-щелочной баланс целесообразно исследовать только при тяжелом течении бронхиолита, при легком течении эти показатели не меняются (Майданник В.Г., Емчинская Е.А., 2013).

Пульсоксиметрия – (определение парциального давления кислорода в мягких тканях) обязательный метод исследования для детей с картиной острого бронхиолита. Сатурация  $PO_2 \leq 92\%$  является показанием к госпитализации. Определение газов крови (исследование уровня кислорода крови, исследование уровня углекислого газа в крови) и кислотно-основного состояния (исследование кислотно-основного состояния и газов крови) необходимо в случаях острого бронхиолита, сопровождающимся дыхательной недостаточностью III степени (Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н., 2016).

При бронхиолите рекомендовано использование экспресс-методов обнаружения вирусов – полимеразная цепная реакция на наличие РНК респираторно-синцитиального вируса, обладающая чувствительностью 80-90% и специфичностью 90-95% (ПЦР). Применение экспресс-методов оправдано не во всех случаях, так как некоторые вирусы (риновирус) могут выявляться в мазках и после выздоровления. Однако некоторые авторы настаивают на необходимости методов детекции вирусов для корректного выбора терапии бронхиолита, а также

для проведения, в условиях стационара, противоэпидемических изоляционных мероприятий среди больных (Краснова Е.И., Карпович Г. С., Васюнин А. В., Панасенко Л. М., Ениватова Л. И., Михайленко М. А., 2021; Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelov A. et al., 2010).

При рентгенологическом обследовании детей с подозрением на бронхиолит, можно обнаружить лишь неспецифическую воздушность легочных полей, уплощение куполов диафрагмы, усиление бронхососудистого рисунка, участки понижения прозрачности легочной ткани, мелкие ателектазы которые иногда ошибочно принимают за пневмонию (Kathryn E Oppenlander 1, Ariel A Chung 1, Dylan Clabaugh, 2023). Многие авторы и клиницисты сходятся во мнении о нецелесообразности проведения данного исследования при легком течении болезни, так как применение рентгенографического обследования легких у детей с подозрением на бронхиолит приводило к неоправданному назначению антибиотиков ( Guidi C. et al.,2024). Проведение рентгенографии легких при бронхиолите показано при наличии лихорадки фебрильных цифр, неэффективности терапевтических мероприятий, для дифференциации с бактериальными осложнениями (пневмония) (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К, 2019).

## **1.2. Роль цитокиновой регуляции и выработки секретоглобина при бронхообструктивном синдроме**

Цитокины – неспецифические в отношении антигенов белки, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы. Выполняя функции медиаторов иммунной системы, они регулируют силу и продолжительность иммунного ответа и воспалительного процесса, обеспечивая межклеточные взаимодействия, позитивную, негативную иммунорегуляцию и являются факторами роста, дифференцировки лимфоидных и других клеток (Kailey A.Remien, et al., 2023). Афанасьева О.И утверждает, что взаимодействуя друг с другом по агонистическому или антагонистическому типу, они изменяют функциональное состояние клеток-мишеней и формируют цитокиновую сеть (Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В.,

Образцова Е.В., Дондурей Е.А., 2021). Интерфероны (цитокины с противовирусной активностью), колониестимулирующие факторы, хемокины (хемотаксические цитокины), фактор некроза опухолей; интерлейкины (факторы взаимодействия между лейкоцитами) – это основные представители семейства цитокинов (Шамсиев, Ф., Туракулова, Х., 2023).

Индукция синтеза цитокинов обусловлена различными патогенами (бактерии, вирусы, хламидии, микоплазмы). В системе цитокинов насчитывается более 300 полипептидных веществ. Цитокины связывают между собой все системы организма (иммунную, эндокринную, кроветворную и др.) и служат для участия этих систем в единой защитной реакции при внедрении патогенов (Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И., 2019).

Классификация цитокинов. В настоящее время известны интерлейкины – IL (изучено 37 интерлейкинов: от IL-1 до IL-37, другие обозначены аббревиатурами, широко дискутируемыми из которых являются CSF (колониестимулирующие факторы), OSM (онкостатин M), TNF (фактор некроза опухолей), интерфероны (IFN)), монокины и лимфокины т.д. (Nelemans T., Kikkert M., 2019; Turner M.D., 2014).

По механизму действия различают цитокины 2 групп:

Провоспалительные: интерлейкины IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , хемокины – IL-8, MCP-1, RANTES и др., активируют воспалительный ответ тканей, они своеобразный маркер активности и тяжести патологического процесса (Селиверстова Е.Н., 2019).

Противовоспалительные цитокины: IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  и др., ингибирующие процессы воспалительной инфильтрации в тканях (Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., 2021).

При аллергическом процессе эозинофилы и тучные клетки, а при воспалительной инфильтрации тканей нейтрофилы, базофилы и макрофаги и др. становятся провокаторами развития цитокинов. Интерлейкины IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16, IL-18, фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ , интерфероны IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  инициируют воспалительные реакции, интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13 (Малахов

А.Б., Анджель А.Е., Бережанский П.В., Елагина В.И., Горев В.В., Горбунов А.В. Седова А.Ю., 2020).

При воспалительных процессах респираторного тракта, сопровождающихся аллергической реакцией цитокины оказывают стимулирующее влияние на иммунную систему. Одним из важных моментов иммунного ответа организма на внедрение патогена является соотношение уровней про- и противовоспалительных цитокинов, что определяет тяжесть и исход воспалительного процесса. Воспаление в респираторных путях обусловлено продукцией Т-лимфоцитами IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, IFN- $\gamma$  (Шарипова О. А., Бахранов Ш.С., Хамидов Ф. О., 2021).

К примеру, у больных бронхиальной астмой воспалительный процесс поддерживается цитокинами (IL-4, IL-5), продуцируемыми Т-лимфоцитами, которые ответственны за выработку эозинофилов, тучных клеток, а также IgE, приводящих к бронхоконстрикции. В науке широко обсуждалась гипотеза об обратной связи между уровнем IgE и интерлейкином IL-4 (Doan Q., Enarson P, Kisson N, et al., 2014).

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется повышением содержания интерлейкинов IL-8 и IL-6 в мокроте, что является причиной длительного вялотекущего воспалительного процесса с дальнейшим усугублением клинической симптоматики, бронхообструкции, без положительной динамики от этиотропной терапии (Kam L Hon 1, Alexander K C Leung 2, Alex H C Wong 3, Amrita Dudi 1, Karen K Y Leung., 2023).

Открытие новых подвидов цитокинов, изучение их свойств, механизмов действия, влияние на патологические процессы в органах респираторного тракта аллергического и воспалительного характера необходимо продолжать в дальнейших исследованиях ученых.

Как было сказано выше, респираторно-синцитиальный вирус является главной причиной острого бронхиолита у детей раннего возраста. Этиологическими факторами бронхиолитов, могут быть другие инфекционные агенты: вирусы гриппа и парагриппа (10–30%); риновирусы (10–40%); аденовирусы (4–10%); метапневмовирус (5–50%); бокавирус (5%); микоплазма (5–15%); коронавирусы;

вирус простого герпеса; вирус эпидемического паротита; энтеровирус. Однако патогенез развития острого бронхиолита в зависимости от этиологического фактора имеет общие механизмы. Множество респираторотропных вирусов вызывают повреждение и воспалительную инфильтрацию эпителиальных клеток мелких бронхов и бронхиол. Обструкция дыхательных путей обусловлена отеком, накоплением слизи, клеточным детритом, но не бронхоконстрикцией (Tau M.Z., Poh S.M., Renia L. et. al., 2020).

Воспаление, обусловленное внедрением вирусов или других патогенных агентов острого бронхиолита, активирует факторы слипания (адгезии) во внутреннем, эндотелиальном слое терминального участка сосудов и бронхиол (E- и L-селектины, ICAM-1, VCAM-1). Медиаторы воспаления инициируются процесс диапедеза лейкоцитов в область воспаления. Далее начинается процесс синтеза лейкоцитами цитокинов с провоспалительной активностью – фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , интерлейкина IL-1, хемокинов (IL-8), которые вызывают продукцию белков острой фазы (Yaswanth Ala, Mohammed Khalid Pasha, Raja Narasimha Rao, Prasanna Latha Komaravalli, Parveen Jahan 2015). Баланс между провоспалительными (IFN $\gamma$ , IL-12), противовоспалительными цитокинами (IL-10) весьма важен с точки зрения профилактики избыточного воспалительного ответа тканей на внедрение патогена. Если возбудитель воспаления не элиминируется возникает синдром системного воспалительного ответа и развиваются так называемые системные болезни – системная красная волчанка, бронхиальная астма, рассеянный склероз и др., которые чаще всего осложняются острой сердечной и дыхательной недостаточностью, инфекционно-токсическим шоком, комой, полиорганной недостаточностью (Sultan Almunashiri, Yin Zhu, Yohan Han, Xiaoyun Wang, Payaningal R. Somanath, Duo Zhang. 2020).

При воспалении, вызванном респираторно-синцитиальным вирусом, коронавирусом SARS-CoV-2, парвовирусом и вирусом гриппа А и В, уровень провоспалительных цитокинов повышается при внедрении агента и снижается при уменьшении концентрации вируса в крови. Коронавирус SARS-CoV-2 быстро размножается в клетках реснитчатого эпителия бронхиол, что приводит к обширной

воспалительной реакции, которая приводит к апоптозу клеток респираторных органов (Remien KA, Amarin JZ, Horvat CM, Nofziger RA, Page-Goertz CK, Besunder JB, Potts BK, Forbes ML, Halasa N, Pelletier JH., 2023). Макрофаги, поглотившие апоптотические клетки, продуцируют провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, что способствует развитию острого воспаления бронхоиол и тканей легких, которое клинически проявляется повышением температуры тела и усилением фиброобразования (Mustafaev I., Allahverdieva L., Bogdanova A., 2017).

Подвергшиеся апоптозу клетки вырабатывают против вирусов молекулярные паттерны, активируют рецепторы, «узнающие» паттерны, в результате активируются Toll-подобные рецепторы TLR2, TLR3 или TLR4, что приводит к дополнительной активации локальных интерлейкинов IL-1 $\beta$  и IL-8. Эти интерлейкины привлекают макрофаги и моноциты, предназначенные для элиминации некротизированных клеток, однако параллельно происходит накопление других иммунных клеток в воспаленном участке ткани. Далее происходит активация Т-хелперов, из которых будут активироваться высвободятся Th1-цитокины их производные - Th17 с провоспалительной активностью, что, в свою очередь, приводит к выработке IL-6, IFN $\gamma$ , MCP-1 и IP-10. Интерлейкины IL-12 — это цитокины, предназначенные для продукции IFN $\gamma$ , который привлекает Т-лимфоциты («цитотоксические Т-лимфоциты»), для активации апоптоза и уничтожения инфицированных клеток (Merad M., 2020; Maria E. Laucho-Contreras, Francesca Polverino, Yohannes Tesfaigzi, Bartolome R. Celli, Caroline A., 2020).

Регуляция уровня выработки цитокинов имеет первостепенное значение для поддержания иммунного баланса в организме. Если баланса в продукции цитокинов нет, возможно развитие воспаления в тяжелой форме. Благодаря наличию Т-клеток-регуляторов (CD4+CD25+Foxp3+Treg), которые привлекаются в участок воспаления в ответ на вирусный агент, достигается иммунный баланс (Каримова Н.И.,2023). К примеру, Treg-клетки вырабатывают регуляторный IL-10, который играет ключевую роль при уравнивании иммунной реакции.

Исследователями доказано, для элиминации вируса необходимо как уравнивание провоспалительных цитокинов Th1/Th2, так и их экспрессия, иначе вирус остаётся причиной продолжающегося воспаления в клетках (Кршенинская И.В., 2016).

Часть известных науке интерлейкинов подавляют врожденный и приобретенный иммунитет, тем самым осуществляют регуляцию иммунного баланса. Такие цитокины как IL-10, IL-37 и IL-38 активируют размножение T-клеток блокируя ингибирующие IL-18R $\alpha$  и IL-1RL2 рецепторы. В свою очередь интерлейкин IL-38 активирует B-клетки и подавляет синтез IL-1, IL-6, IL-17, IL-22 и TNF (Chun Yi Lee, Chia Hsin Sung, Meng Che Wu, Yu Chuan Chang, 2023).

При анализе профиля цитокинов необходимо принимать во внимание тот факт, что они являются антиген-неспецифическими факторами. В связи с этим изучение цитокинового профиля не дает возможности диагностировать этиологическую характеристику инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Однако, по уровню цитокинов, можно судить о тяжести, массивности и стадии воспалительного процесса, его переходе на системный уровень, а также позволяет говорить о прогнозе заболевания (Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et al., 2020).

Цитокиновый шторм – состояние, возникшее в результате нарушения баланса (избыток провоспалительных и недостаточность противовоспалительных цитокинов) иммунного ответа, характеризующийся резким увеличением числа цитокинов и хемокинов. Это, приводит к потере гомеостаза иммунного ответа (D'Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C., et al., 2020).

В последние годы пандемии Covid-19 цитокиновый шторм, привлек внимание исследователей всего мира в связи с тем, что он является основной причиной смертности при инфекции SARS-CoV-2. При коронавирусе SARS-CoV-2 развивается массивное воспаление (поражение до 90% объема легких), связанное с распространением вируса, а также с гиперпродукцией иммунных клеток, приводящих к цитокиновому шторму (Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S 2020).

Цитокиновым штормом сопровождается синдром токсического шока, сепсис, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз и синдром гипервоспаления, при онкологической патологии. Решающую и ключевую роль при цитокиновом шторме, играют фактор некроза опухоли TNF- $\alpha$ , интерфероны, IL-1 $\beta$ , IL-6 и другие. Так, в развитии цитокинового шторма активация Т-клеток, апоптоз других иммунных клеток приводит к секреции интерферона IFN $\gamma$  или фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ . Это приводит к активации клеток эндотелия, макрофагов (часто интерлейкина IL-6), которые в свою очередь, являются причинами дополнительной секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, вызывая тем самым повышение концентрации С-реактивного белка, что приводит к цитокиновому шторму (Nelemans T., Kikkert M., 2019).

Анализ уровня цитокинов в крови необходим для изучения фармакологических свойств современных иммуномодуляторов, представляющих собой искусственно смоделированные цитокины, для изучения механизма действия этих препаратов, а также их способности активировать секрецию других цитокинов.

Общеизвестно, что слизистые оболочки респираторного тракта находятся в постоянном взаимодействии с воздухом окружающей среды, исполняя роль активатора иммунного ответа, а также защиты от раздражителей и патогенов путем развития воспалительной реакции (Turner M.D., 2014). Регуляция противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств слизистых оболочек организма осуществляется посредством секретоглобина – белка, который выделяется клетками слизистой респираторного тракта – секреторными клетками Клара (Clara cells), также клетками слизистой оболочки органов мочеполовой системы, в связи с чем получивший второе название утероглобин. Утероглобин – противовоспалительный глобулярный белок, впервые обнаружен при исследованиях эндометрия кролика (Natsuko T., Satoshi K., Takeshi H., Akira I., Kaoruko Sh., Kenichi Sh., Noriharu Sh., Shau-Ku H., Nobuyuki H., Masaharu N., 2013). Название белка – это аббревиатура, где учитывается источник секреции и его молекулярная масса. Белок CC16 (Clara cell 16 kD protein) - вырабатывается клетками Клара, локализующихся в слизистых оболочках респираторного тракта и

других органов, с молекулярной массой 16 кДа. Название «утероглобин» было присвоено в 2000 году (Sarah J.D. Nauwelaerts, Nina Van Goethem, Berta Tenas Urena, Koen De Cremer, Alfred Bernard, Nelly D. Saenen, Tim S. Nawrot, Nancy H.C., 2022). В настоящее время именно этот термин, с дальнейшим уточнением – секретоглобин SCGB1A1 (секретоглобин, 1 й член семейства A1 – secretoglobin, family A, member 1) – используется в литературе чаще всего. Дальнейшие исследования выявили, что утероглобин относится к большой группе протеинов – секретоглобинов, которые играют ключевую роль в иммунном ответе организма на воспалительный, аллергический, аутоиммунный, опухолевый процесс, процесс имплантации эмбриона (Tay M.Z., Poh C.M., Renia L. et. Al, 2020). Секретоглобины обнаружены в слизистых всех органов, которые имеют контакт с внешней средой, в связи с чем его можно обнаружить в крови, моче, слюне и др. К этой группе протеинов также относятся липофилин А - SCGB1D1, липофилин В - SCGB1D2, маммаглобин А - SCGB2A2, маммаглобин В - SCGB2A1, и другие - SCGB1C1, SCGB1D4, SCGB2B2, SCGB3A1, SCGB3A2, которые расположены в 11 й хромосоме, что и ген SCGB1A1 (Kam L Hon 1, Alexander K C Leung 2, Alex H C Wong 3, Amrita Dudi 1, Karen K Y 2023).

Как уже было сказано выше секретоглобин SCGB1A1, как и другие белки этого класса, один из главных факторов индукции иммунной системы, оказывающий влияние на интенсивность воспалительного процесса в тканях. Секретоглобин влияет на миграцию в воспаленный участок нейтрофилов и моноцитов, при взаимодействии с  $\alpha 2$  микроглобулином усиливает его адгезивные свойства. Благодаря секретоглобину приостанавливается приток к местам интенсивного белкового синтеза пептидов прокариот. Ингибирующий эффект происходит из-за понижения экспрессии провоспалительных цитокинов, благодаря включению Slit2Robo1-рецепторных механизмов с секретоглобином в том числе. Секретоглобин обладает множеством влияний на организм благодаря его слаженной работе с паракринными и эндокринными рецепторами в тканях (Guidi C. et al., 2024). Так, к примеру, секретоглобин тормозит секрецию фосфолипазы A2 (в частности простагландинов) - ключевого фактора развития воспалительного

процесса, обеспечивающего хемотаксис нейтрофилов и эндотелиоцитов к патологическому очагу. Также ингибирующее действие может быть обусловлено связыванием секретоглобином биологически активных регуляторов пролиферации - прогестерона, ретиноидов и бифенилов (Beatriz Sastre, María Luz García-García, Cristina Calvo, Inmaculada Casas, José Manuel Rodrigo-Muñoz, 2019).

Ионы активного  $Ca^{2+}$  как активные маркеры воспалительного процесса также могут инактивироваться секретоглобином. Молекула секретоглобина служит основой для XIII фактора системы гемостаза – транслутаминазы, которая инициирует образование новых связей между глутамином и лизином, молекула секретоглобина активируется и взаимодействует с фосфолипазой A<sub>2</sub>, что в свою очередь может привести к инициации воспалительного процесса в тканях организма (Селиверстова Е.Н, 2019).

## **ГЛАВА II.**

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ И МАТЕРИАЛОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

#### **2.1. Общая характеристика обследованных больных**

Исследование было проведено на базе отделений интенсивной педиатрии №1 и 2, а также отделения детской реанимации Самаркандского Филиала Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи, Семейной поликлиники №3 в период 2020-2023 гг.

В исследовании включено 146 детей, проживающих в Самаркандской области в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев ( $6,73 \pm 0,28$  мес) при этом мальчики составили 86 детей (58,9%), а девочки 60 детей (41,1%).

Основную группу обследования составили 94 ребенка в возрасте от 1 месяца до 12 месяцев ( $5,33 \pm 0,29$  мес) с диагнозом острый бронхолит, из них мальчики

составили 62 ребенка (66%), девочки 32 ребенка (34,0%). У всех детей эпизод острого бронхиолита был первичным.

Контрольную группу составили 52 здоровых детей аналогичного возрастного периода ( $9,25 \pm 0,33$  мес), мальчиков было 24 (46,2%), девочек 28 (53,8%).

Для выполнения целей и задач исследования нами проведено катamnестическое исследование до 2х лет (2020-2023 гг).

Диагноз острого бронхиолита (J21) был установлен согласно рекомендациям «Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» Российского респираторного общества (2009) [12:с.93-97;].

I этап работы состоял в исследовании больных острым бронхиолитом в отделении интенсивной педиатрии и детской реанимации, сборе анамнеза болезни и жизни ребенка, анализе перинатальных факторов риска и медико-биологических факторов риска;

II этап включил проведение анализ клинико-лабораторных показателей и интерлейкинового статуса.

Критериями исключения из группы наблюдения явились врожденные заболевания бронхолегочной, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Пациенты находились в стационаре в соответствии со спецификой работы службы экстренной медицинской помощи, согласно стандартам диагностики и лечения (соблюдались рекомендуемые сроки пребывания больного ребенка в условиях стационара). В последующем проводилось мониторинг состояния больных, которые продолжили свое лечение в амбулаторных условиях.

Для оценки прогноза тяжести течения бронхиолита использовалась балльная шкала, основанная на клинических и аускультативных признаках ESBA (Creación de una Escala de Severidad de la bronquiolitis aguda, J.M. Ramos Fernandez et all, 2013) [113;p.13-25].

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Иммунологические методы исследования**

В комплекс обследования входило определение иммунологических показателей (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$ ) в сыворотке крови у детей с острым

бронхиолитом. Для исследований использовалась сыворотка периферической крови, забор крови проводили из локтевой вены. Определение цитокинов, интерферона и иммуноглобулина Е проводили на базе биохимической лаборатории клинической больницы №1 Самаркандского государственного медицинского университета. Для определения уровня IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF  $\alpha$ , INF  $\gamma$  использовался метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск). Принцип работы наборов заключался в использовании «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание интерлейкинов выражали в ng/ml.

В определении иммуноглобулина класса IgE, а также IgM и IgG к антигенам *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamidia pneumoniae* использован тест набор “ООО ХЕМА” (Россия), он также основан на использовании «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание иммуноглобулинов определялось в МЕ/ ml.

Для разработки математической модели для стратификации факторов риска нами был выбран метод определения информативности признаков по А. Вальду и Кульбаку. Данный метод по сравнению с другими методами минимизации информативной избыточности наиболее прост и доступен для алгоритмизации.

Методика расчета информативности признаков по Кульбаку базируется на определении диагностических коэффициентов, рассчитанных для основной и контрольной групп пациентов. Пользуясь предложенной методикой, на основе сформированной базы данных были рассчитаны диагностические коэффициенты и значения информативности по каждому из признаков и были отобраны наиболее информативные признаки прогнозирования развития повторного БОС после перенесенного острого бронхиолита

Для реализации указанных вычислений в диагностическом процессе мы использовали метод последовательной диагностической процедуры, предполагающей балльную оценку совокупности признаков [11:с.320;]. Для этого все рассмотренные признаки сгруппированы в виде обобщающих признаков для исключения взаимосвязанных показателей, что является основным условием данной процедуры для исключения возможности гипердиагностики патологии.

### 2.3. Этиологические факторы и клиническая характеристика детей с острым бронхиолитом

Острый бронхиолит является сезонной патологией в связи с этим в первую очередь наши исследования были направлены на изучение сезонности заболевания. Результаты исследования показали, что, наибольшая заболеваемость острым бронхиолитом отмечалась в ноябре 34,% (32) и декабре 29,8% (28), затем в январе месяце 21,3% (20), тогда как остальные случаи наблюдались в диапазоне от сентября по март месяц 15,0% (14) (рис 2.3.1).



**Рис. 2.3.1. Частота встречаемости острого бронхиолита в зависимости от сезона**

При проведении ПЦР исследования сыворотки крови у детей, поступивших в стационар выявлено, что основным этиологическим фактором острого бронхиолита оставался респираторно-синтициальный вирус 71,3% (67 детей), при этом в моноинфицировании РСВ встречался у 45,7%(43) детей. В микст инфекции РС чаще всего сочетался с аденовирусами, парагриппом и риновирусов 15% (14 детей), также наблюдалось сочетание РСВ персистирующими внутриклеточными инфекциями: *Chlamidia pneumonia* 4,3% (46) и *Mycoplasma pneumonia* 6,4% (6 детей ) (табл. 2.3.1).

У детей 2-6 месяцев жизни также наблюдались случаи острого бронхиолита вызванного только моноинфекцией в виде *Chlamidia pneumonia* 2,12% (2 детей).

При ПЦР исследовании отмечались случаи моноинфицирования риновирусом в 12,8% (12 детей). Также отмечались случаи инфицирования аденовирусом 6,4% (6 детей) и парагриппом 5,3% (5 детей) т.е. основные

этиологические данные острого бронхолита соответствовали международным данным.

Определение возраста детей показало, что на момент начала заболевания дети находились в возрасте от 1-го месяца до 7 месяцев ( $5,33 \pm 0,29$  мес), при этом все дети заболели дома, т.е. острый бронхолит был расценен как «домашний», у абсолютного числа детей (94 ребенок, 100%), случай острого бронхолита был первичным.

**Таблица 2.3.1.**

**Этиологическая структура острых бронхолитов**

№	Возбудитель	N=94	
		абс	%
<b>1</b>	РС вирус всего, в т.ч.	67	71,3
1.1	РС вирус (моноинфицирование)	43	45,7
1.2	РС вирус + другие вирусы (аденовирус, парагрипп, риновирус)	14	15
1.3	РС вирус + <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6	6,4
1.4	РС вирус + <i>Chlamidia pneumoniae</i>	4	4,3
<b>2</b>	Риновирус (моноинфицирование)	12	12,8
<b>3</b>	Аденовирус (моноинфицирование)	6	6,4
<b>4</b>	Парагрипп (моноинфицирование)	5	5,3
<b>5</b>	<i>Chlamidia pneumoniae</i> (моноинфицирование)	2	2,12

У большинства больных заболевание начиналось постепенно 67,0% (63 ребенка), и манифестировало ухудшением общего состояния в 93,6% (88 детей) (вялость, снижение аппетита), появлением катаральных явлений чихание, ринит, кашель у 47,9% детей (45) (табл. 2.3.2.).

**Таблица 2.3.2.**

**Данные анамнеза заболевания и проявления клинических признаков у детей с острым бронхолитом**

№	Данные анамнеза и клинические признаки	N=94	
		абс	%
1	Начало заболевания:		
2	Острое	31	33,0
	Постепенное	63	67,0
	Сроки поступления от начала заболевания:		
3	на 1-2 день заболевания	16	17,6
4	на 3-4 день заболевания	68	72,3
5	на 5-6 день заболевания	10	10,6
6	Вялость, беспокойство, отказ от груди	88	93,6
7	Катаральные явления (чихание, ринит, конъюнктивит)	45	47,9
8	Эпизоды апное		
	в начале заболевания	12	12,8
	при прогрессировании	8	8,5
	Температура:		
	норма	17	18,1
9	субфебрильная	51	54,2
10	фебрильная	26	27,6
	Состояние:		
11	средней тяжести	26	27,6
12	тяжелое	64	68,1
13	крайне тяжелое	4	4,3
	Характер одышки и признаки ДН		
14	Экспираторная одышка (удлинение выдоха)	82	87,2
15	Одышка смешанного характера	12	12,8
16	Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	83	88,3
17	Раздувание крыльев носа или кивание головой	21	23,1

18	Цианоз носогубного треугольника	53	56,4
19	Цианоз конечностей	3	3,2
20	Тотальный цианоз	1	1,06
21	Физикальная картина легких:		
22	Коробочный легочной звук	90	95,7
23	Сухие свистящие хрипы	57	60,6
24	Влажные мелкопузырчатые хрипы	91	96,8
25	Ослабление/асимметрия дыхания	8	8,5
26	Крепитация	78	83

Основная масса детей поступила на 3-4 день заболевания в 72,3% случаев (в среднем  $2,81 \pm 0,87$  день), что соответствовала общепринятой клинической картине, в 1/5 случаях дети поступали на 1-2 день заболевания 17,6% т.е. госпитализация была в основном своевременной. Основной причиной госпитализации были появление и нарастание одышки, цианоза появившиеся в среднем на  $2,75 \pm 0,74$  день, что и послужило причиной обращения в стационар.

Апноэ в дебюте заболевания отмечалось всего лишь у 13,1% (5) детей, при прогрессировании заболевания у 7,9% (3), что наряду с другими показателями явилось причиной госпитализации детей в реанимационное отделение. У остальных детей заболевание началось остро 33,0% (31) детей (табл 2.3.2)

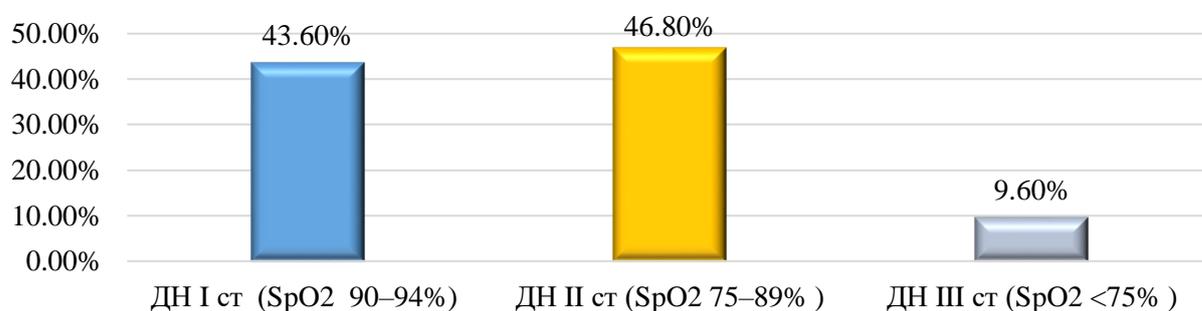
Данные литературы показывают, что апноэ может наблюдаться при остром бронхолите еще до того, как дебютируют симптомы поражения системы дыхания. При этом частота появления эпизодов апноэ обратно пропорциональна возрасту, т.е. наиболее часто апноэ наблюдается у новорожденных детей, в особенности у недоношенных.

У большинства 18,1% (17) детей температура тела не повышалась, у 54,2% (51) заболевание сопровождалось субфебрилитетом, фебрильная лихорадка была зарегистрирована лишь у 27,6% (26) детей.

Аускультативная картина заболевания характеризовалась симптомами бронхиальной обструкции – удлинением выдоха 87,2% (82), сухими свистящими

60,6% (57), влажными мелкопузырчатыми хрипами 96,8% (91), крепитацией 83% (78), а также ослаблением/асимметрией дыхания 8,5% (8).

Тяжесть состояния больных определялась развитием дыхательной недостаточности (ДН), которая проявлялась одышкой с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, в тяжелых случаях цианозом, и характеризовалась снижением SpO<sub>2</sub>. В оценке тяжести состояния нами были применены два метода, из них первый с определением SpO<sub>2</sub>. Так в соответствии с классификацией дыхательной недостаточности С.Н. Авдеева (2004), снижение SpO<sub>2</sub> до 90–94% было расценено как ДН I степени 43,6% (41 ребенок), до 75–89% – ДН II степени 46,8% (44 детей), <75% – ДН III степени 9,6% (9 детей) [1:с.21-26;]. В связи с этим 56,4% (53) детям потребовалась кислородотерапия, в том числе 5,3% (5) детей находились на ИВЛ (рис 2.3.2).



**Рис. 2.3.2. Распределение частоты проявлений ДН по С.Н. Авдееву (2004) у детей с острым бронхолитом**

Раздувание крыльев носа как признак дыхательной недостаточности наблюдалось у 23,1% (23) детей, так же и цианоз носогубного треугольника был наиболее частым признаком гипоксии 56,4% (53), тогда как такой признак как цианоз конечностей и тотальный цианоз встречались всего лишь у 3,2% и 1,06% детей соответственно.

В оценке тяжести острого бронхолита нами также была применена Шкала тяжести острого бронхолита (ESBA), преимуществом данной шкалы перед другими явилась возможность оценки тяжести состояния ребенка с момента первичного осмотра, учет частоты дыхания и частоты сердечных сокращений ребенка соответственно возрасту. [113:p.12-26;]. Соответственно данной шкале тяжесть острого бронхолита при бальной оценке до 4х баллов

соответствовала легкой степени тяжести, 5-8 баллов средней степени тяжести и 9-13 баллов тяжелой степени острого бронхолита (табл 2.3.3).

Общая выборка больных детей распределилась следующим образом: дети с легкой степенью составили 26,6% (25), со средней степенью тяжести 39,4%(37) и 34,0%(32) детей составили группу с тяжелой степенью острого бронхолита. При этом средняя балльная оценка в группе с тяжелой степенью составила  $9,00 \pm 0,14$  баллов, в средней  $6,81 \pm 0,27$  баллов и  $3,40 \pm 0,32$  баллов в группе детей с легкой степенью тяжести острого бронхолита, что было статистически меньше по сравнению со средней тяжестью и тяжелой степенью острого бронхолита ( $p < 0,0000$  и  $p < 0,0000$  соответственно) (рис 2.3.3).

Крепитация в основном наблюдалась в проекции 2х легочных полей 18,1% (17) и 3х легочных полей 33,0% (31) соответственно, в 26,6% (25) случаях в проекции 4х полей и более. Также и симптомы одышки состояли в втяжении нижней апертуры грудной клетки 50,0% (47) детей и втяжении межреберий, яремной ямки у 66% (62) детей, в группе детей до 6 месяцев наблюдалось раздувание крыльев носа и втяжение нижней апертуры грудной клетки 23,1% (21) (табл 2.3.4).

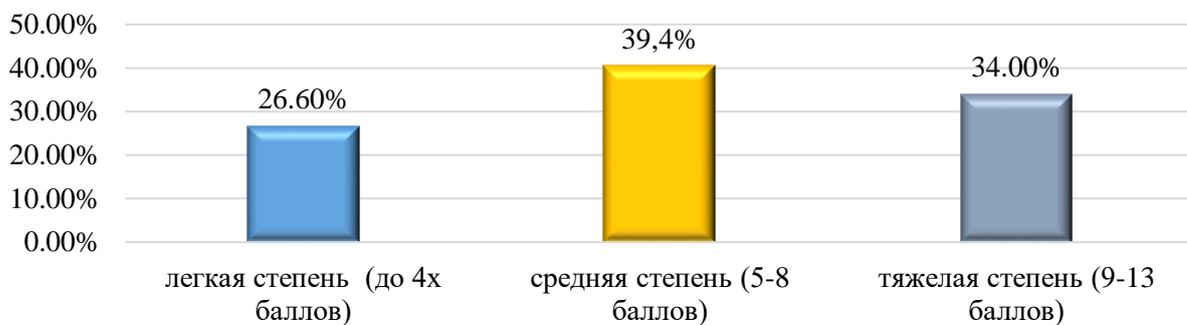
**Таблица 2.3.3**

**Шкала тяжести острого бронхолита (Creación de una Escala de Severidad de la bronquiolitis aguda (ESBA), J.M. Ramos Fernandez et all, 2013)**

Возраст		пол			
Баллы	0	1	2	3	4
хрипы	нет	свистящие хрипы в конце выдоха	Свистящие хрипы на протяжении всего выдоха	Свистящие хрипы на протяжении вдоха и выдоха	Ослабленное дыхание
крепитация		крепитация в	крепитация в проекции 2х	крепитация в проекции 3х	крепитация в

		проекция одного легочного поля	легочных полей	легочных полей	проекция и 4х легочных полей
одышка	Нет одышки и	Втяжение межреберной и яремной ямки	Втяжение нижней апертуры грудной клетки	Раздувание крыльев носа, втяжение нижней апертуры грудной клетки	
соотношение вдоха к выходу (i/e)	норма	Симметричное	ассимметричное		
Частота дыхания					
Баллы	0	1	2		
<2	<57	57-66	>66		
2-6 мес	<53	53-62	>62		
6-12 мес	<47	47-55	>55		
Частота сердечных сокращений					
7 дней-2 мес	125-152	153-180	>180		
2-12 мес	120-140	140-160	>160		

В оценке Шкалы тяжести острого бронхиолита (ESBA) особое место отводится соотношению вдоха к выходу (i/e), так в норме данное соотношение наблюдалось всего у 38,3% (36) детей, симметричное у 53,2% (50) детей и ассимметричное у 8,5% (8 детей).



**Рис. 2.3.3. Оценка тяжести острого бронхиолита по Шкале тяжести острого бронхиолита (ESBA 2013) у детей**

Особое значение в оценке тяжести состояния имели наличие свистящих хрипов, которые были на протяжении выдоха у 40,4% (38), вдоха и выдоха у 30,8% (29), ослабленное дыхание по всей поверхности легких наблюдалось у 8,5% (8) детей с тяжелой степенью бронхиолита.

Таким образом основную массу детей составили дети с средней степенью тяжести острого бронхиолита, затем дети с тяжелой степенью, и с наименьшей частотой дети с легкой степенью острого бронхиолита, данный факт мы связываем с тем, что дети с легкой степенью тяжести острого бронхиолита могут находиться на амбулаторном лечении.

У детей с легкой степенью тяжести острого бронхиолита ЧСС и ЧД составила в среднем  $136,08 \pm 2,18$  уд в мин и  $52,00 \pm 1,01$  дыханий в минуту соответственно, при средней степени тяжести острого бронхиолита  $148,00 \pm 1,24$  уд в мин и  $63,08 \pm 0,54$  дыханий в минуту, при тяжелой степени острого бронхиолита  $161,93 \pm 1,06$  уд в мин и  $72,78 \pm 0,22$  дыханий в минуту соответственно, все показатели достоверно отличались от показателей группы контроля, а также между собой.

Бактериальные осложнения иногда могут осложнять основное течение острого бронхиолита, так осложнения были диагностированы у 21,3% (20) наблюдавшихся детей и проявлялась пневмонией у 10,6% (10) детей и инфекцией мочевыводящих путей у 5,3% (5) детей, острым энтероколитом у 8,5% (8 детей), при этом у 3 детей наблюдался сочетанный характер осложнений.

Таблица 2.3.4.

**Оценка состояния детей с острым бронхолитом в соответствии со  
шкалой ESBA**

№	Клинические признаки	N=94	
		абс	%
1	Хрипы		
	свистящие хрипы в конце выдоха	19	20,2
	Свистящие хрипы на протяжении всего выдоха	38	40,4
	Свистящие хрипы на протяжении вдоха и выдоха	29	30,8
	Ослабленное дыхание	8	8,5
2	Крепитация		
	крепитация в проекции одного легочного поля	5	5,3
	крепитация в проекции 2х легочных полей	17	18,1
	крепитация в проекции 3х легочных полей	31	33,0
	крепитация в проекции 4х легочных полей	25	26,6
3	Одышка		
	Втяжение межреберий и яремной ямки	62	66
	Втяжение нижней апертуры грудной клетки	47	50
	Раздувание крыльев носа, втяжение нижней апертуры грудной клетки	21	23,1
4	соотношение вдоха к выдоху (i/e)		
	норма	36	38,3
	Симметричное	50	53,2
	ассимметричное	8	8,5
5	Средняя частота дыхания (в минуту); n=94	63,43±0,90	
	при легкой степени острого бронхолита); n=25	52,00±1,01	
	при средней степени острого бронхолита;	63,08±0,54	

	n=37	
	при тяжелой степени острого бронхолита; n=32	72,78±0,22
<b>6</b>	Средняя частота сердечных сокращений (в минуту; n=94	149,57±1,33
	при легкой степени острого бронхолита; n=25	136,08±2,18
	при средней степени острого бронхолита; n=37	148,00±1,24
	при тяжелой степени острого бронхолита; n=32	161,93±1,06

Сопутствующую патологию у детей с острым бронхолитом в основном составила анемия лёгкой степени 23,4% (22), у 13,8% (13) средней степени тяжести, у 10,6% (10) перинатальное поражение ЦНС, у 18,1% (17) наблюдались признаки острого течения рахита в виде облысения затылка, размягчения краев большого родничка.

Общий анализ крови был оценен по показателям маркеров бактериальной инфекции, так лейкоцитоз более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  был зарегистрирован у 18,1% (17) пациентов, нейтрофилез более  $10 \cdot 10^9/\text{л}$  – у 11,7% (11). Уровень СРБ более 5 мг/л был зафиксирован у 21,3% (20) детей. Данные факты мы связали с развитием бактериальных осложнений у детей.

При рентгенологическом исследовании детей с острым брохиолитом перибронхиальными изменениями и усиление легочного рисунка наблюдались у 87,2% (82) детей, эмфизематозное вздутие легких у 84% (79) детей, участки гиповентиляции у 13,8% (13), проявления интерстициального отека у 6,4% (6). Ателектаз и сегментарная инфильтрация были обнаружены у 10,6% (10) детей.

Все наблюдавшиеся дети требовали лечения в условиях стационара, причем 74,5% (70) из них нуждались в лечении в условиях ОРИТ. При этом состояние детей зависело от возраста, наличия микст инфекции, и других факторов риска, одним из которых являлась недоношенность.

При проведении оценки проводившейся терапии острого бронхолита показала, что все дети получали антибактериальные препараты 94 детей (100%), а 18,1% (17) была проведена комбинированная антибактериальная терапия двумя препаратами одновременно. Чаще других использовали препараты из группы цефалоспоринового ряда (цефтриаксон, цефтазидим, цефотаксим, цефепим), аминогликозидного ряда (амикацин, гентамицин).

В связи с бронхообструктивным синдромом для лечения 83,0% (78) детей использовали небулайзерную терапию 3% раствором натрия хлорида. У некоторых пациентов использовался эуфиллин 17,6% (16). Гормональная терапия была назначена 100% детей, причем только ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) получали всего 4 (4,3%) детей, остальные 95,7% (90) – системные стероиды (дексаметазон, преднизолон).

Общая продолжительность болезни колебалась от 5 до 16, и в среднем составила  $9,53 \pm 0,29$  дней с учетом амбулаторного и стационарного лечения у детей разного возраста, при этом продолжительность заболевания находилась в обратной зависимости от возраста ( $r = -0,788$ ;  $p < 0,01$ ). Летальных исходов не зарегистрировано.

Выписка больных детей из стационара проводилась с учётом специфики работы службы экстренной медицинской помощи по стандартам диагностики и лечения, в которых рекомендуемые сроки стационарного лечения при остром бронхолите составляют от 7 до 12 дней. В дальнейшем, при необходимости, продолжалось динамическое наблюдение и лечение выписанных больных.

## § 2.4. Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере программой Statistica 10. Применялись методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с определением средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость полученных измерений определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ).

Для определения значимости частоты встречаемости признака проводился сравнительный анализ по типу «случай-контроль» с проведением расчёта отношения шансов (Odds Ratio, OR), относительного риска (relative risk, RR), Верификация достоверности полученных результатов проводилась с применением критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) для четырехпольной таблицы при значении ошибки ( $P < 0,05$ ). Для обработки полученных данных методы статистики заключались в вычислении частоты аллелей и частоты аллельных сочетаний и их соответствие равновесию Харди — Вайнберга по критерию  $\chi^2$  с расчетными, отвергая нулевую гипотезу при  $P < 0,05$ .

Для визуализации и оценки качества полученной математической модели нами был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой и определением площади под ней AUC (Area Under the Curve), выполненные с помощью пакета по статистической обработке данных IBM SPSS Statistics 22.0.

## ГЛАВА III. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРОГО БРОНХИОЛИТА

---

### 3.1. Сравнительная характеристика по выявлению факторов риска развития острого бронхиолита у детей

Острый бронхиолит составляет основную причину госпитализаций детей до 1 года, вместе с тем значимость острого бронхиолита у детей определяется не частотой, а тяжестью его течения.

В настоящее время возникновение и тяжесть течения острого бронхоолита напрямую зависит от модифицированных и не модифицированных факторах риска. В данной главе мы провели исследования по определению особенностей влияния регионарных факторов риска на возникновение и тяжесть бронхолегочного процесса у детей с острым бронхоолитом, взяв за основу факторы риска, предложенные в ряде клинических рекомендаций [5:с.441-446;].

Следует отметить, что в настоящем исследовании не участвовали дети с такими факторами риска как, дети с врожденными пороками развития респираторного тракта и гемодинамическими значимыми сердечно-сосудистыми нарушениями, дети с нейромышечными и генетическими заболеваниями.

Состояние здоровья матерей во время беременности является основополагающими факторами здоровья ребенка. В связи с этим мы провели исследования по выявлению факторов риска в перинатальный период. Так, результаты опроса матерей показали, что большинство детей с острым бронхоолитом имело сочетание ряда неблагоприятных факторов антенатального и перинатального периодов (табл. 3.1.1.).

Отмечалось неблагоприятное течение беременности на фоне гестационной гипертензии, т.е. гипертензии возникшей после 20 недели беременности в обеих группах исследования (27,6% и 19,2% соответственно в основной группе и группе контроля), при этом у 12,8% (12) матерей детей с острым бронхоолитом наблюдалось состояние хронической гипертензии во время беременности (7,7% (4) детей в группе контроля), что не смотря на более высокую частоту, не входило в доверительные границы относительного фактора риска RR по отношению к группе контроля (RR=2,449, 95% CI=1,489-4,029,  $\chi^2=13,709$ , p=0,001).

Таблица 3.1.1.

Факторы риска перинатального периода у матерей детей обследуемых групп (n (%)).

Факторы риска	Основная группа n= 94		группа контроля n= 52		$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
Гестационная гипертензия	26	27,6	10	19,2	1,280	0,258	1,168	0,910- 1,500	1,606	0,704- 3,663
Преэклампсия матери	19	20,2	9	17,3	2,401	0,122	1,068	0,799- 1,426	1,210	0,503- 2,910
Хроническая гипертензия	12	12,8	4	7,7	0,883	0,348	1,189	0,870- 1,624	1,756	0,536- 5,751
Хронический пиелонефрит у матери	21	23,1	6	11,5	2,592	0,108	1,268	0,990- 1,623	2,205	0,828- 5,873
Анемия матери средней степени	49	52,1	29	55,8	0,178	0,673	0,949	0,746- 1,208	0,864	0,437- 1,706
Анемия матери тяжелой степени	23	24,5	3	5,8	7,998	0,005	1,495	1,220- 1,832	5,291	1,505- 18,598

Угроза прерывания беременности	29	30,8	13	25,0	0,559	0,455	1,105	1,420-0,105	1,338	0,623-2,887
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	13	13,8	2	3,84	3,620	0,058	1,402	1,103-1,781	4,012	0,869-18,528
Фетоплацентарная недостаточность	11	11,7	1	1,92	4,244	0,040	1,480	1,192-1,837	6,759	0,847-53,921
Преждевременные роды	26	27,6	2	3,84	12,249	0,001	1,611	1,338-1,940	9,559	2,168-42,154
Возраст матери 18- 20 лет	22	23,4	10	19,2	0,341	0,560	1,089	0,829-1,429	1,283	0,555-2,969
Возраст матери 35 лет и более	17	18,1	7	13,5	0,521	0,471	1,122	0,839-1,500	1,419	0,547-3,684
Хронические очаги инфекции у матери	32	34	3	5,8	14,684	0,001	1,637	1,348-1,987	8,430	2,436-29,170
Многоплодная беременность	2	2,12	-	-	1,122	0,290	1,565	1,384-1,770	-	-
Рождение детей после	2	2,12	-	-	1,122	0,290	1,565	1,384-	-	-

ЭКО								1,770		
-----	--	--	--	--	--	--	--	-------	--	--

Такие факторы риска как преэклампсия матери, с характерной триадой признаков в виде повышения АД, протеинурией и отеками встречались также с одинаковой частотой в группах сравнения (20,2% и 17,3% соответственно, RR=1,068, 95%CI=0,799-1,426,  $\chi^2=2,401$ , p=0,122).

Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита с недостоверным различием в обеих группах с преобладанием в группе детей с острым бронхолитом у 23,1% (21) матерей детей и у 11,5% (6) матерей группы контроля (RR=1,268, 95%CI=0,990-1,623,  $\chi^2=2,592$ , p=0,108), такая же тенденция отмечалась в отношении анемии средней степени тяжести (52,1% и 55,8%; RR=0,949, 95%CI=0,746-1,208,  $\chi^2=0,178$ , p=0,673), при этом отмечалась достоверное преобладание случаев анемии тяжелой степени у матерей детей с острым бронхолитом (24,5% против 5,8% в группе контроля, RR=1,495, 95%CI=1,220-1,832,  $\chi^2=7,998$ , p=0,005).

У матерей детей с острым бронхолитом достоверно чаще отмечалась хроническая внутриутробная гипоксия -13,8% (13) случаев против 3,84% (2) случаев в группе контроля (RR=1,402, 95%CI=1,103-1,781,  $\chi^2=3,620$ , p=0,058), которая возможно была обусловлена нарушением фето-плацентарного кровообращения или преждевременным старением плаценты (у 11,7% (11) матерей детей основной группы, при 1,92% (1) случаях у матерей группы контроля (RR=1,480 95%CI=1,192-1,837,  $\chi^2=4,244$ , p=0,040).

В 1/3 случаев матерей детей с острым бронхолитом (27,6% (26) беременность была не доношенной с различными сроками гестации (от 28 до 34 недель гестации), при наличии всего 2 случаев (3,84%) преждевременных родов у матерей в группе контроля (RR=1,611, 95%CI=1,338-1,940,  $\chi^2=12,249$ , p=0,005).

Нами исследован такой важный фактор риска здоровья ребенка со стороны матери как ее возраст на момент рождения. Так юные матери в возрасте от 18 до 20 лет встречались одинаковой частотой в обеих группах сравнения (23,4% и 19,2%; RR=1,089 95%CI=0,829-1,429,  $\chi^2=0,341$ , p=0,560), такая же тенденция наблюдалась в отношении матерей в возрасте 35 лет и старше (18,1% и 13,5%; RR=1,122, 95%CI=0,839-1,500,  $\chi^2=0,521$ , p=0,471).

Хронические очаги инфекции в виде хронического тонзиллита, фарингита, синусита и кариеса зубов отмечались со значительной большей частотой в группе детей с острым бронхолитом, составляя фактор риска развития острого бронхолита (34% против 5,8%, RR=1,637 95%CI=1,348-1,987,  $\chi^2=14,68$ , p=0,001).

В последние годы у нас в Республике стали практиковать проведение экстракорпорального оплодотворения, в связи с чем отмечалось рождение детей от данных процедур. В группе детей с острым бронхолитом отмечалось 2 (2,12%) подобных случаев, которые закончились рождением двойни. При проведении соотношения данной частоты по отношению к группе контроля, данный фактор был приведен как фактор риска развития острого бронхолита (RR=1,565 95%CI=1,384-1,770,  $\chi^2=1,122$ , p=0,290).

К детям высокого риска развития острого бронхолита, особенно его тяжелых форм относятся недоношенные дети, так по литературным данным существует обратная зависимость между сроком гестации при рождении и количеством неблагоприятных исходов бронхолита. Дети с недоношенностью в нашем исследовании встречались с достоверно высокой частотой в группе детей с острым бронхолитом 27,6% (26) детей (3,84% (2) детей в группе контроля), что еще раз подтвердило недоношенность как один из основных факторов риска модифицирующего тяжесть течения острого бронхолита (RR=1,611, 95%CI=1,338-1,940,  $\chi^2=12,24$ , p=0,001) (табл. 3.1.2).

Согласно теории «перинатального программирования метаболизма» масса тела при рождении имеет одну из ведущих ролей в определении здоровья детей в последующие годы жизни. В нашем исследовании особую группу 37,2% (1/3 от всего количества наблюдения) 9,61% в группе контроля составили маловесные дети при рождении (менее 2500 гр). Важно, что половина из этих детей родились в нормальные сроки гестации (37-40 недель). Данный фактор риска имел доверительные границы как фактор предрасполагающий к развитию острого бронхолита (RR=1,572 95%CI=1,279-1,932,  $\chi^2=12,839$ , p=0,001).

Таблица 3.1.2.

## Факторы риска перинатального периода, характера вскармливания и сопутствующей патологии

Факторы риска	Основная группа n= 94		группа контроля n= 52		$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	abc	%	abc	%						
Недоношенность	26	27,6	2	3,84	12,249	0,001	1,611	1,338- 1,940	13,000	2,168- 42,154
Низкая масса тела при рождении	35	37,2	5	9,61	12,839	0,001	1,572	1,279- 1,932	5,576	2,026- 15,347
Перинатальное поражение ЦНС	8	8,5	2	3,84	1,142	0,286	1,265	0,905- 1,769	2,326	0,475- 11,384
Рахит	10	10,6	1	1,92	3,650	0,057	1,461	1,163- 1,836	6,071	0,755- 48,837
Анемия	46	48,9	13	30,8	7,966	0,005	1,413	1,119- 1,784	2,875	1,363- 6,066
Атопический дерматит	12	12,8	-		7,233	0,008	1,634	1,428- 1,870		

Пищевая аллергия	9	9,6	-		5,306	0,022	1,612	1,414- 1,837		
Грудное вскармливание	22	23,4	27	51,9	12,212	0,001	0,605	0,434- 0,843	0,283	0,137- 0,583
Искусственное вскармливание	36	38,3	8	15,4	8,348	0,004	1,439	1,156- 1,791	3,414	1,444- 8,071
Смешанное вскармливание	36	38,3	17	32,7	0,455	0,500	1,089	0,854- 1,389	1,278	0,626- 2,608

На сегодняшний момент грудное вскармливание является «золотым стандартом» обуславливающим гармоничное здоровое развитие ребенка, с правильным становлением иммунитета. При изучении характера вскармливания детей выявлено, что в группах наблюдения частота детей, находящихся на исключительно грудном вскармливании, что рекомендовано ВОЗ, была различной. При этом у детей с острым бронхиолитом она встречалась с наименьшей частотой всего у 23,4% детей (22), что составило 1/5 часть, частота исключительно грудного вскармливания в группе контроля составила 1/2 часть (51,9% (27) детей) и статистически различались (RR=0,605 95%CI=0,434-0,843,  $\chi^2=12,212$ , p=0,001). Показатель RR ниже 1,0 говорил о снижении вероятности развития острого бронхиолита у детей находящихся на грудном вскармливании.

Искусственное вскармливание с рождения составило 38,4% (36) в группе детей с острым бронхиолитом, что также составило фактор риска развития заболевания в данной группе (15,4% в группе контроля), RR=1,439 95%CI=1,156-1,791,  $\chi^2=8,348$ , p=0,004.

Данная тенденция связана с тем, что преждевременное отлучение от груди и перевод на искусственное вскармливание способствует ранней сенсibilизации, расширению спектра потенциальных пищевых аллергенов, снижению факторов пассивного гуморального иммунитета, что, как следствие, ведет к возникновению повторных респираторных заболеваний.

В группе детей с острым бронхиолитом отмечается большая частота встречаемости коморбидной патологии, так как группу контроля составили дети относящиеся к I группе здоровья. У детей с острым бронхиолитом встречались случаи перинатального поражения ЦНС 8,5% (8) детей (RR=1,265 95%CI=0,905-1,769,  $\chi^2=1,142$ , p=0,286), рахита с острым и подострым течением 10,6% (10) детей (RR=1,461 95%CI=1,163-1,836,  $\chi^2=3,650$ , p=0,057), анемии различной степени тяжести 48,9% (46) детей (30,8% (13) детей в группе контроля; RR=1,413 95%CI=1,119-1,784,  $\chi^2=7,966$ , p=0,005). Также отмечались случаи аллергической патологии выражающееся в атопическим дерматитом 12,8% (12) детей (RR=1,634 95%CI=1,428-1,870,  $\chi^2=7,233$ , p=0,008), пищевой аллергией, возможно

связанной с аллергией в белкам коровьего молока 9,6% (9) детей (RR=1,612 95%CI=1,414-1,837,  $\chi^2=5,306$ , p=0,022).

Таблица 3.1.3.

**Медико-биологические и социальные факторы риска развития острого  
бронхиолита**

Факторы риска	Основна я группа n= 94		группа контрол я n= 52		$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	abc	%	abc	%						
Возраст младше 3х месяцев	31	33, 0	9	17, 3	4,133	0,04 3	1,30 4	1,037 - 1,640	2,35 1	1,018- 5,431
Мужской пол	62	66	24	46, 1	5,424	0,02	1,35 2	1,031 - 1,772	2,26 0	1,131- 4,517
Низкий социальны й уровень семьи	10	10, 6	7	13, 5	0,259	0,61 1	0,90 3	0,595 - 1,371	0,76 5	0,273- 2,147
Курение матери во время беремен- ности	11	11, 7	3	5,8	1,359	0,24 4	1,25 0	0,923 - 1,692	2,16 5	0,576- 8,140
Пассивное курение	34	36, 1	7	13, 5	8,549	0,00 4	1,45 1	1,169 - 1,801	3,64 3	1,480- 8,966
Наличие	42	44,	20	38,	0,530	0,46	1,09	0,861	1,29	0,648-

старших детей в семье		7		5		7	4	- 1,391	2	2,579
Рождение за 6 месяцев до начала РСВ сезона	23	24, 5	14	26, 9	0,064	0,80 0	0,95 4	0,717 - 1,271	0,90 5	0,417- 1,961
Большая семья (более 5 человек)	29	30, 8	4	7,7	10,26 4	0,02	1,52 8	1,247 - 1,871	5,35 4	1,764- 1,245
Посещение ясель или няни	12	12, 8	2	3,8 4	3,073	0,08	1,38 0	1,072 - 1,775	3,65 9	0,786- 17,02 7

Медико-биологические и социальные факторы риска являются модифицируемыми факторами риска развития острого бронхолита. К ним относятся возраст младше 3х месяцев жизни, который в обследуемой выборке больных составил 1/3 случаев 33,% (31) детей (17,3% (9) детей в группе контроля), что связано с незрелостью гуморального и клеточного иммунитета в данном периоде, и в сочетании с недоношенностью и незрелостью организма приводит к развитию заболевания в данный промежуток жизни (RR=1,304 95%CI=1,037-1,640,  $\chi^2=4,133$ , p=0,043).

Со значительной частотой заболеваемостью острым бронхолитом встречалась у представителей мужского пола 66% (62) ребенка (46,1% (24) ребенка в группе контроля), что является одним из эндогенных факторов развития воспалительных заболеваний в раннем возрасте (RR=1,352 95%CI=1,031-1,772,  $\chi^2=5,424$ , p=0,02).

Такой социальный фактор как низкий социальный уровень встречался почти с одинаковой частотой в обеих группах исследования (10,6% (10) и 13,5% (7) в группах соответственно, RR=0,903 95%CI=0,595-1,371,  $\chi^2=0,611$ , p=0,903).

Курение матери во время беременности также не было отнесено к факторам риска развития острого бронхолита (11,7% (11) и 5,8% (8) в группах соответственно), что возможно это связано с малой частотой курения матерей в нашем регионе, тогда как пассивное курение (курили отцы или дедушки детей) встречалось с достоверно большей частотой в группе детей с острым бронхолитом исследования (36,1% (34) и 13,5% (7) в группах соответственно) (RR=1,451, 95%CI=1,169-1,801,  $\chi^2=8,549$ , p=0,004).

Такой фактор как наличие старших детей в семье также не оказала статистического воздействия в определении факторов риска развития острого бронхолита (44,7% (42) и 38,5% (20) в группах соответственно, RR=1,094 95%CI=0,861-1,391,  $\chi^2=0,530$ , p=0,467), также как и рождение за 6 месяцев до начала сезона развития респираторно-синцитиальной инфекции (24,5% (23) и 26,9% (14) в группах соответственно, RR=0,954, 95%CI=0,717-1,271,  $\chi^2=0,064$ , p=0,800).

Региональной особенностью в провоцировании острого бронхолита явилась большая семья, согласно «Клиническим рекомендациям по оказанию помощи детям с острым бронхолитом» к факторам риска развития относят большую семью в количестве 4х и более человек, учитывая региональные особенности мы провели выявление частоты семей с 5 и более человек в семье, которая у детей с острым бронхолитом составила 1/3 случаев 30,8% (29) детей (RR=1,528, 95%CI=1,247-1,871,  $\chi^2=10,26$ , p=0,02).

Посещение ясель в раннем грудном возрасте, а также нянь ухаживающих за несколькими детьми также послужило одним из факторов риска (12,8% (12) и 3,84% (2) в группах соответственно) (RR=1,380, 95%CI=1,072-1,775,  $\chi^2=3,073$ , p=0,08).

Согласно дизайну научного исследования нами была уточнена отягощенная наследственность по заболеваниям респираторной системы, а именно наличие ХОБЛ у родственников I и II степени родства, наличие случаев бронхиальной астмы и других атопических заболеваний, к числу которых были отнесены атопический дерматит, поллинозы, пищевая и лекарственная аллергия (табл 3.1.4).

**Таблица 3.1.4.**

**Факторы риска по наличию наследственной предрасположенности**

Факторы риска	Основная группа n= 94		группа контроля n= 52		$\chi^2$	P	RR	95%CI I	OR	95%CI I
	abc	%	ab c	%						
БА у родственников I степени родства	7	7,4	-	-	4,06 7	0,04 4	1,59 8	1,405- 1,817	-	-
БА у родственников II степени родства	7	7,4	2	3,84	0,75 0	0,38 7	1,22 5	0,845- 1,776	2,29 9	0,470- 11,251
Атопический дерматит	4	4,3	1	1,92	0,55 1	0,45 9	1,25 3	0,795- 1,977	2,26 7	0,247- 20,831
Поллинозы	12	12,8	2	3,84	3,07 3	0,08	1,38 0	1,072- 1,775	3,65 9	0,786- 17,027
Пищевая и лекарственная аллергия	11	11,7	2	3,84	2,54 7	0,11 1	1,35 6	1,038- 1,770	3,31 3	0,705- 15,563
ХОБЛ у родственников I степени родства	6	6,4	-	-	3,46 1	0,06 3	1,59 1	1,401- 1,807	-	-
ХОБЛ у родственников II степени родства	24	25,5	5	9,61	5,32 8	0,02 1	1,38 3	1,107- 1,728	3,22 3	1,148- 9,045

Результаты исследования показали достоверно высокую частоту всех выше перечисленных заболеваний как у родственников I степени родства, так и родственников II степени родства в группе детей с острым бронхолитом, что составило факторы риска по возможной заболеваемости острым бронхолитом. Бронхиальная астма у родственников I степени родства встречалась у 7,4% (7) в основной группе, при отсутствии случаев в группе контроля (RR=1,598, 95%CI=1,405-1,817,  $\chi^2=4,067$ , p=0,044), бронхиальной астмы у родственников II степени родства (7,4% (12) и 3,84% (2) соответственно - RR=1,225, 95%CI=0,845-1,776,  $\chi^2=0,750$ , p=0,387), поллинозов (20,2% (19) и 5,8% (3) соответственно - RR=1,380, 95%CI=1,072-1,775,  $\chi^2=3,073$ , p=0,08), пищевой и лекарственной аллергии (11,7% (11) и 3,84% (2) соответственно - RR=1,356, 95%CI=1,038-1,770,  $\chi^2=2,547$ , p=0,11). Следует отметить, что у большей половины родственников I и II степени родства отмечалось сочетание аллергической патологии, при этом общее количество детей с отягощенным аллергологическим анамнезом составило 26 детей (27,6%).

Значительным фактором риска явилось наличие случаев ХОБЛ, как у родственников I степени родства (6,4% (5) - RR=1,591, 95%CI=1,401-1,807,  $\chi^2=3,461$ , p=0,063), так и у родственников II степени родства (25,5% (24) и 9,61% (5) соответственно - RR=1,383, 95%CI=1,107-1,728,  $\chi^2=5,328$ , p=0,021).

Таким образом, дети перенесшие острый бронхолит имели ряд предрасполагающих факторов риска к заболеваемости острым бронхолитом, при этом региональными особенностями явились следующие факторы риска которые мы разделили на факторы риска перинатального периода, из которых наиболее важными факторами явились: тяжелая анемия матери во время настоящей беременности, хроническая внутриутробная гипоксия, данные факты, скорее всего послужили преждевременным родам, также большое значение имело наличие очагов хронической инфекции у матери. Неблагоприятные перинатальные факторы риска послужили недоношенности ребенка, и рождению детей с низкой массой тела, что также является фактором риска тяжелого

течения острого бронхиолита. При низкой массе тела при рождении, не соответствующей сроку гестации, органы и системы ребенка к моменту рождения являются функционально незрелыми, в том числе ребенок рождается с незрелой системой иммунитета, что способствует повышенной восприимчивости к вирусам и другим инфекционным факторам.

Фоновыми заболеваниями, предрасполагающими к развитию острого бронхиолита явились наличие случаев острого и подострого рахита, анемии различной степени тяжести. Случаи атопического дерматита и пищевой аллергии наблюдались только в основной группе, что говорит об их исключительной значимости в развитии острого бронхиолита.

Из факторов риска предрасполагающих к развитию острого бронхиолита рекомендованных в «клинических рекомендациях» имел значение возраст до 6 месяцев жизни, в наших исследованиях представлен «возрастом до 3х месяцев жизни», искусственное вскармливание, а также большая семья, которая по международным клиническим рекомендациям предполагает 4 человека и больше, тогда как мы «большую семью» расценивали как 5 человек в семье и больше. Такие факторы риска как наличие старших детей в семье, рождение за 6 месяцев до РСВ сезона к статистически достоверным факторам риска отнесены не были.

В наших исследованиях в качестве факторов риска выступали респираторные и аллергические заболевания родственников I степени родства, а именно бронхиальная астма, поллинозы, случаи пищевой и лекарственной аллергии и ХОБЛ.

### **3.2. Особенности цитокинового профиля у детей с острым бронхиолитом в сравнительном аспекте**

В последние годы продолжается изучение роли интерлейкинов в патогенезе заболеваний, в том числе и при заболеваниях дыхательных путей. Ответ организма на вирусную инфекцию, которая является основной причиной развития патологии дыхательной системы зависит от типа вируса, состояния иммунной системы на момент внедрения вируса и генетически

детерминированного иммунного ответа. Не смотря на множество исследований в данной области иммунный ответ интерлейкинов изучен недостаточно, особенно их взаимоотношения в формировании обструктивных осложнений острого бронхолита.

Интерлейкины участвуют как в инфекционно-воспалительном процессе, так и в аллергическом ответе, определяя направление, тяжесть и исход бронхиальной обструкции. Нам представило интерес изучить как провоспалительные цитокины, к которым были отнесены IL-6, IL-8 и TNF $\alpha$ , так и противовоспалительные цитокины IL-10 и INF  $\gamma$ . Также был изучен IL-4 который рассматривается как двоякий интерлейкин, как и провоспалительный так и противовоспалительный.

IL-4 имеет прямую роль в образовании в В-лимфоцитах из IgG и IgM на IgE, в связи с этим мы также изучили уровень образования IgE у обследуемых больных.

При сравнительной характеристике уровня интерлейкинов между основной группой больных с острым бронхолитом и группой контроля, выявлено, значительное достоверное отличие от группы контроля по всем параметрам исследования (таблица 3.2.1).

Данные таблицы показывают, что если уровень IL-4, IL-6, IL-8 у детей с острым бронхолитом имел тенденцию к значительному повышению и уровень IL-10 был снижен по отношению к контролю, тогда как, показатель противовоспалительного интерлейкина INF $\gamma$  достоверно превышал показатели здоровых.

**Таблица 3.2.1**

**Показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей сравниваемых групп**

<b>Показатели</b>	<b>основная группа n= 94</b>	<b>группа контроля n= 52</b>	<b>P</b>
IL-4; ng/ml	1,40±0,08	0,11± 0,01	<0,0000

IL-6; ng/ml	48,03±1,93	10,71±0,68	<0,0000
IL-8; ng/ml	67,56 ±1,82	11,19 ± 0,80	<0,0000
IL-10; ng/ml	3,02±0,17	5,07±0,12	<0,0000
INF $\gamma$ ; ng/ml	35,38±1,54	18,05±0,62	<0,0000
TNF $\alpha$ ; ng/ml	36,90±1,40	14,50±1,05	<0,0000
IgE; ME/ ml	50,79±1,71	24,00 ±1,14	<0,0000

Определенный нами достоверно высокий уровень IL-8 сыворотке крови у детей с острым бронхолитом (67,56 ±1,82 ng/ml и 11,19±0,80 ng/ml в группе контроля;  $p<0,000$ ), характеризовал активную миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, что является частью системных защитных иммунологических реакций у младенца.

При интенсивных воспалительных процессах в крови накапливаются такие провоспалительные цитокины как IL-6 и TNF- $\alpha$ . Следует отметить, что данные цитокины имеют одну из главных ролей в цитокиновом шторме, присущем некоторым вирусным заболеваниям, при этом значительное повышение IL-6 является прогностически неблагоприятным фактором тяжелого течения заболевания. У основной группы детей с острым бронхолитом отмечалось статистически значимое повышение уровня IL -6 48,03±1,93 ng/ml, в контроле 10,71±0,68 ( $p<0,0000$ ). Следует отметить, что с возрастом уровень IL -6 у здоровых детей и взрослых составляет минимальные значения или отсутствует.

Аналогично IL -6 уровень TNF- $\alpha$  был значительно повышен у детей с острым бронхолитом 35,38±1,54 ng/ml (18,05±0,62;  $p<0,0000$ ).

Ключевую роль в реализации адекватного иммунного ответа на вирусную инфекцию играет INF $\gamma$ . Еще одним очень важным биологическим свойством INF $\gamma$  является наличие не только опосредованного, но и прямого неспецифического противовирусного действия.

Изучение вариационного ряда уровня INF  $\gamma$  показало, что у детей с острым бронхолитом наблюдается его широкая вариабельность, т.е. в

некоторых случаях уровень INF  $\gamma$  имел высокие значения характерные для адекватного иммунного ответа при воспалительном процессе, а в некоторых имел значения значительно ниже уровня нормы, что характеризовало истощение механизма интерферонового ответа организма в ответ на вирусное воспаление. Следует отметить, что у некоторых детей низкий уровень INF  $\gamma$  возможно был генетически детерминирован с высоким риском развития аллергической сенсибилизации. В целом у детей с острым бронхиолитом обусловленным вирусной инфекцией наблюдался адекватный иммунный ответ, характеризующийся в статистически достоверном повышении уровня INF  $\gamma$  ( $35,38 \pm 1,54$  ng/ml) по сравнению с контролем ( $18,05 \pm 0,62$ ;  $p < 0,0000$ ).

В то же время концентрация противовоспалительного интерлейкина IL-10 была достоверно снижена  $3,02 \pm 0,17$  ng/ml ( $5,07 \pm 0,12$  ng/ml;  $p < 0,0000$  в контроле), что указывало на смещение цитокинового баланса в сторону развития Th1-зависимого иммунного ответа, и было подтверждено достоверно высоким уровнем IL-6, о чем было сказано выше.

В ходе работы было отмечено значительное повышение уровня IL -4, который продуцируется Th2-лимфоцитами ( $1,40 \pm 0,08$  ng/ml; по сравнению с  $0,11 \pm 0,01$  ng/ml в контроле;  $p < 0,0000$ ), данный факт наблюдался на фоне снижения противовоспалительных интерлейкинов, и сопровождался достоверным увеличением продукции IgE ( $50,79 \pm 1,71$  ME/ ml, по сравнению с  $24,00 \pm 1,14$  ME/ ml в контроле,  $p < 0,0000$ ) являющегося основным иммунологическим маркером сенсибилизации. Полученные данные свидетельствуют о нарушении иммунореактивности организма основной группы детей раннего возраста в остром периоде острого бронхиолита.

Следует отметить, что соотношения уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей могут свидетельствовать об активности и выраженности системного воспаления, в связи с этим мы изучили соотношения IL4/IL10, IL6/IL10, IL8/IL10 и INF $\gamma$ /IL10.

Именно соотношение уровней этих цитокинов, а не их абсолютные значения наиболее полно отражает направленность иммунной реакции и активность воспаления и может быть использовано в качестве критерия определения степени тяжести воспалительного процесса при остром бронхолите.

**Таблица 3.2.2.**

**Изменения соотношений интерлейкинов у детей групп сравнения**

<b>Соотношения</b>	<b>Основная группа n= 94</b>	<b>группа контроля n= 52</b>	<b>P</b>
IL4/IL10	0,95±0,13	0,10± 0,00	<0,0000
IL6/IL10	31,65±3,54	2,31±0,20	<0,0000
IL8/IL10	41,46 ±4,15	2,57±0,28	<0,0000
INFγ/IL10	14,10±0,63	3,77±0,22	<0,0000

При проведении статистических методов исследования между соотношениями интерлейкинов у детей с острым бронхолитом и детьми контрольной группой выявлено, что между двумя группами выявлена значительная статистическая разница. Так соотношение IL4/IL10 у детей с острым бронхолитом превысило данные детей группы контроля в 9,5 раз, отношение IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз (табл 3.2.2)

Литературные данные свидетельствуют, что чем больше величина соотношения IL6/IL-10 и IL8/IL-10, тем более тяжелым является течение воспалительного процесса

Наши исследования показали, что коэффициент соотношения IFN-γ/IL-10 при остром бронхолите был в 3,74 раза выше по сравнению со здоровыми, что свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, менее эффективному при

вирусных инфекциях, с чем обычно связано тяжелое течение заболевания [2:с.6-12;].

До конца не изученными и противоречивыми являются сведения об особенностях иммунного ответа в зависимости от возбудителя и тяжести течения бронхообструктивного синдрома, особенно у детей раннего возраста с отягощенной наследственностью по различным атопическим заболеваниям. Изучение активности интерлейкинов при остром бронхите в зависимости от тяжести заболевания и вида возбудителя позволят уточнить основные механизмы возникновения и течения воспалительного ответа в слизистых оболочках бронхиального дерева, и дает возможность рассматривать их в качестве дополнительных маркеров воспаления, обеспечивающих гуморальный ответ.

Нам представило интерес изучить показатели уровня интерлейкинового статуса в зависимости от уровня тяжести острого бронхита, на основании распределения в соответствии со шкалой ESBA, где в первую очередь тяжесть состояния определяется степенью дыхательной недостаточности, обусловленной бронхиальной обструкцией.

В главе 2 нами были представлены данные характеризующие следующее распределение больных с острым бронхитом в зависимости от степени тяжести. Больные с легкой степенью тяжести составили 25 детей, со средней степенью тяжести 37 детей и с тяжелой степенью 32 ребенка.

**Таблица 3.2.3.**

**Показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей в зависимости от степени тяжести острого бронхита по шкале ESBA**

	Основная группа			группа контроля n= 52
	n= 94			
	<b>I степень тяжести</b> n= 25	<b>II степень тяжести</b> n= 37	<b>III степень тяжести</b> n= 32	

IL-4; ng/ml	1,00±0,10*	1,12±0,07*	2,03±0,16* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	0,11± 0,01
IL-6; ng/ml	31,08±1,52*	42,03±1,36* <sup>^</sup>	68,03±2,69* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	10,71±0,68
IL-8; ng/ml	52,04±1,70*	62,05±1,54* <sup>^</sup>	86,06±2,44* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	11,19 ± 0,80
IL-10; ng/ml	4,81±0,19	3,51±0,16* <sup>^</sup>	1,07±0,06* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	5,07±0,12
INF γ; ng/ml	52,03±2,15*	37,05±1,54* <sup>^</sup>	20,98±1,17* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	18,05±0,62
TNF α; ng/ml	24,12±0,81*	35,06±1,36* <sup>^</sup>	49,02±2,32* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	14,50±1,05
IgE; ME/ ml	38,06±1,34*	45,51±1,61* <sup>^</sup>	66,84±2,81* <sup>^</sup> <sup>°</sup>	24,00 ± 1,14

**Примечание:** \* - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с контролем; <sup>^</sup> - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с группой детей с легкой степенью тяжести; <sup>°</sup> - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с группой детей со средней степенью тяжести

Результаты исследования показали, что патологический уровень интерлейкинов соответствовал тяжести острого бронхолита, определенного с помощью шкалы ESBA. Как видно из таблицы 3.2.3. уровень IL-4 имел зависимость от степени тяжести острого бронхолита, но между лёгкой и средней степенью тяжести не различался ( $1,00 \pm 0,10$  ng/ml при легкой степени,  $1,12 \pm 0,07$  ng/ml при средней степени;  $p > 0,05$ ), достоверно отличаясь при тяжелой степени ( $2,03 \pm 0,16$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). Возможно, это связано с несколькими причинами: а именно наиболее младший возраст в данной группе, что способствует с преобладанию Т-хелперного ответа 2 типа, поздний старт оптимальной работы иммунной системы с отсроченным переключением с Th2 на Th1 ответ или вследствие генетических полиморфизмов, оказывающих стимулирующее влияние на уровень IL -4. Также данный факт говорит о том, что в тяжелом течении острого бронхолита имеется аллергический компонент маркером которого является IL -4.

Иницирующий эффект IL -4 способствовал аналогичному ответу уровня IgE у детей, при этом не смотря на референсные средние показатели в

группах детей ( $38,06 \pm 1,34$  МЕ/ ml у детей с легкой степенью тяжести  $p < 0,0001$ ,  $45,51 \pm 1,61$  МЕ/ ml со средней степенью тяжести  $p < 0,0001$ ), его уровень был достоверно выше в группе детей с тяжелым течением острого бронхоолита ( $66,84 \pm 2,81$  МЕ/ ml;  $p < 0,0001$  по сравнению со средней степенью тяжести). Подобное повышение общего IgE в периферической крови детей с острым бронхоолитом возможно показывает наличие атопического компонента в патогенезе синдрома бронхообструкции у некоторых детей с острым бронхоолитом.

Наивысший уровень IL-6 был зарегистрирован у детей с тяжелым течением острого бронхоолита ( $68,03 \pm 2,69$  ng/ml), при этом у 2 детей находящихся на ИВЛ он был наивысшим ( $107,1$  ng/ml), что соответствовало максимальной активации иммунных клеток, в первую очередь макрофагов в зоне воспаления, и запуску каскадных воспалительных механизмов. Следует отметить, достоверное возрастание данного интерлейкина в зависимости от тяжести заболевания ( $31,08 \pm 1,52$  ng/ml при легкой степени  $p < 0,000$  по сравнению с контролем,  $42,03 \pm 1,36$  ng/ml при средней степени тяжести  $p < 0,0001$  по сравнению с легкой степенью,  $68,03 \pm 2,69$  ng/ml при тяжелой степени  $p < 0,0001$  по сравнению со средней степенью тяжести). В некоторых наблюдениях значительное повышение IL-6 являлось неблагоприятным прогностическим фактором, что было подтверждено и нашими исследованиями.

Подобная картина наблюдалась и в отношении IL-8, что доказывает инфекционный генез воспаления синдрома бронхиальной обструкции при остром бронхоолите ( $52,04 \pm 1,70$  ng/ml при легкой степени  $p < 0,000$  по сравнению с контролем,  $62,05 \pm 1,54$  ng/ml при средней степени тяжести  $p < 0,0001$  по сравнению с легкой степенью,  $86,06 \pm 2,44$  ng/ml при тяжелой степени  $p < 0,0001$  по сравнению со средней степенью тяжести).

Данная активация провоспалительных интерлейкинов в зависимости от степени тяжести, сопровождалась увеличением активности противовоспалительных цитокинов IL-10, при легкой степени тяжести острого бронхоолита  $4,81 \pm 0,19$  ng/ml ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем), имея

тенденцию к истощению противовоспалительных механизмов при средней степени тяжести ( $3,51 \pm 0,16$  ng/ml;  $p < 0,0001$  по сравнению с контролем, и  $p < 0,0001$  по сравнению с уровнем IL-10 у детей с легкой степенью тяжести) и тяжелой степени острого бронхолита ( $1,07 \pm 0,06$  ng/ml  $p < 0,0001$  по сравнению с легкой степенью и  $p < 0,0001$  по сравнению с детьми со средней степенью тяжести).

Результаты исследования показали снижение продукции IFN $\gamma$  ( $52,03 \pm 2,15$  ng/ml у детей с легкой степенью тяжести острого бронхолита,  $37,05 \pm 1,54$  ng/ml у детей со средней степенью тяжести и  $20,98 \pm 1,17$  ng/ml у детей с тяжелой степенью острого бронхолита) в сочетании со снижением содержания IL-10, что свидетельствовало о сбое иммунного противовоспалительного ответа, позволяло прогнозировать вероятность развития осложнений и требовало назначения препаратов интерферона.

При проведении статистических методов исследования между соотношениями интерлейкинов у детей с острым бронхолитом в зависимости от шкалы **ESBA** выявлено, что уровень соотношения повышался в зависимости от степени тяжести острого бронхолита, и был наиболее выражен при тяжелой степени острого бронхолита, что связано с тем, что при тяжелой степени уровень провоспалительных интерлейкинов был наивысшим, уровень провоспалительного интерлейкина был наиболее низким, т.е. между всеми группами соответственно степени тяжести наблюдалась значительная статистическая разница. Так соотношение IL4/IL10 у детей с острым бронхолитом тяжелой степени превысило данные детей с легкой степенью тяжести острого бронхолита в 9,5 раз, отношение IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз, а показатели детей со средней степенью тяжести IL4/IL10 в 8 раз, IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз (табл 3.2.4).

**Таблица 3.2.4.**

**Изменения соотношений интерлейкинов у детей групп сравнения в зависимости от степени тяжести соответственно шкале ESBA**

	Основная группа	группа
--	-----------------	--------

	n= 94			контроля n= 52
	I степень тяжести n= 25	II степень тяжести n= 37	III степень тяжести n= 32	
IL4/IL10	0,21±0,02*	0,36±0,03*^	2,22±0,25*°	0,02± 0,00
IL6/IL10	6,9±0,59*	13,52±1,14*^	71,92±5,35*°	2,31±0,20
IL8/IL10	11,46±0,77*	20,12±1,69*^	89,58±5,78*°	2,57±0,28
INFγ/IL10	11,04±0,41*	10,73±0,26*	20,39±1,16*°	3,77±0,22

**Примечание:** \* - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с контролем; ^ - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с группой детей с легкой степенью тяжести; ° - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с группой детей со средней степенью тяжести

Наибольшая разница между средней степенью тяжести и тяжелой степенью наблюдалась в отношении соотношения IL6/IL-10 и IL8/IL-10. Полученные данные свидетельствовали о значительной тяжести воспалительного процесса у детей с тяжелой формой острого бронхолита.

У 20 детей наблюдались бактериальные осложнения в виде пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и острым энтероколитом данные факты были подтверждены высоким уровнем СРБ и соответствующими клинико, лабораторно-инструментальными исследованиями. У детей данной группы уровень провоспалительных интерлейкинов имел наибольшие значения, так IL-6 и IL-8 составили  $63,51 \pm 3,75$  ng/ml и  $84,36 \pm 2,94$  ng/ml соответственно, что было достоверно выше по сравнению с детьми не и имевших бактериальных осложнений ( $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ ), также и TNF  $\alpha$  имел значения  $51,05 \pm 2,46$  ng/ml характеризующие интенсивный воспалительный процесс ( $p < 0,0001$ ). Данные интенсивные воспалительные реакции происходили на фоне значительного снижения уровня противовоспалительного интерлейкина IL-10 ( $1,75 \pm 0,26$  ng/ml) который имел достоверно низкие границы, как по сравнению с детьми не имевших бактериальные осложнения ( $p < 0,0001$ ), так и по сравнению с общей группой ( $3,02 \pm 0,17$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ) (табл. 3.2.5).

**Таблица 3.2.5**

**Показатели провоспалительных и противовоспалительных  
интерлейкинов у детей в зависимости от наличия бактериальных  
осложнений при остром бронхолите**

Показатели	Бактериальные осложнения		P
	Имеются (n=20)	Не имеются (n=74)	
IL-4; ng/ml	2,08±0,21	1,22±0,07	<0,0001
IL-6; ng/ml	63,51±3,75	43,71±1,96	<0,0001
IL-8; ng/ml	84,36±2,94	63,02±1,85	<0,0001
IL-10; ng/ml	1,75±0,26	3,37±0,19	<0,0001
INF $\gamma$ ; ng/ml	22,08±1,84	39,31±1,68	<0,0001
TNF $\alpha$ ; ng/ml	51,05±2,46	33,07±1,34	<0,0001
IgE; ME/ ml	63,52±4,36	47,35±1,63	<0,0001

Нам представило интерес изучить состояние цитокинового статуса у детей с острым бронхолитом в зависимости от наличия аллергологического анамнеза, так у 21 ребенка наблюдалось состояние атопии, выражающееся в атопическом дерматите, пищевой аллергии, при этом данные состояния проявлялись с первых месяцев жизни детей, возможно у детей данной категории наблюдалась и аллергия к белкам коровьего молока, так как в основном дети данной выборки находились на искусственном вскармливании. У 26 детей наблюдалась отягощённая наследственность по бронхиальной астме, которая с большей частотой наблюдалась у родственников I степени родства, также были случаи пищевой и лекарственной аллергии, поллиноза, при этом отмечалась сочетанная аллергическая патология. При этом следует отметить, что все дети, страдающие аллергической патологией, имели отягощенный аллергологический анамнез.

При сравнительной характеристике выявлено, что как у детей с наличием аллергического анамнеза показатели про- и противовоспалительных интерлейкинов были достоверно изменены по сравнению с детьми, у которых данной патологии выявлено не было (табл 3.2.6). Особенностью данного

исследования явилось то, что у детей с атопией уровень IL-4 был наибольшим ( $2,26 \pm 0,17$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ) и достоверно отличался от общего показателя, что еще раз характеризует данный интерлейкин как основной в развитии аллергической патологии.

**Таблица 3.2.6**

**Показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей в зависимости от наличия аллергического анамнеза**

Показатели	Аллергический анамнез		P
	Отягощен (n=26)	Не отягощен (n=68)	
IL-4; ng/ml	$2,26 \pm 0,17$	$1,16 \pm 0,07$	$< 0,0001$
IL-6; ng/ml	$59,81 \pm 3,92$	$45,18 \pm 2,06$	$< 0,001$
IL-8; ng/ml	$79,54 \pm 3,08$	$64,59 \pm 1,97$	$< 0,0001$
IL-10; ng/ml	$2,13 \pm 0,28$	$3,21 \pm 0,19$	$< 0,001$
INF $\gamma$ ; ng/ml	$25,50 \pm 2,41$	$37,73 \pm 1,74$	$< 0,0001$
TNF $\alpha$ ; ng/ml	$47,47 \pm 2,77$	$34,36 \pm 1,43$	$< 0,0001$
IgE; ME/ ml	$64,87 \pm 3,24$	$47,45 \pm 1,73$	$< 0,0001$

При изучении влияния вида возбудителя на уровень интерлейкинов, выявлено, что уровень IL-4 имел достоверно большие значения при остром бронхолите обусловленным респираторно-синцитиальной инфекцией, ее сочетании с другими вирусными инфекциями как аденовирус, парагрипп, риновирус ( $2,13 \pm 0,24$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ), а также сочетании РС вируса с микоплазменной ( $2,59 \pm 0,30$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ) и РС вируса с хламидийной инфекцией ( $2,69 \pm 0,17$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ), по отношению к концентрации данных цитокинов в сыворотке крови детей с острым бронхолитом вызванным РС вирусом в качестве моноинфекции ( $1,17 \pm 0,08$  ng/ml), риновируса ( $0,88 \pm 0,05$  ng/ml), аденовируса ( $0,94 \pm 0,05$  ng/ml), парагриппа ( $0,92 \pm 0,04$  ng/ml), хламидии в виде моноинфекции ( $1,95 \pm 0,98$  ng/ml).

Подобная закономерность наблюдалась и в отношении основных интерлейкинов воспалительного процесса IL-6 и IL-8, где наиболее тяжелые воспалительные процессы наблюдались при сочетании РС вируса с другой вирусной инфекцией ( $64,84 \pm 4,31$  ng/ml и  $85,72 \pm 2,77$  ng/ml), а также с при сочетании РС инфекции с *Mycoplasma pneumonia* ( $68,73 \pm 6,16$  ng/ml и  $76,30 \pm 2,29$  ng/ml) и РС инфекции с *Chlamidia pneumonia* ( $76,30 \pm 2,29$  ng/ml и  $94,55 \pm 0,79$  ng/ml), все показатели были достоверно выше по сравнению с инфекциями в моноинфицировании (табл 3.2.7). Аналогичные показатели и их распределение отмечалось в отношении TNF  $\alpha$ .

**Таблица 3.2.7**

**Показатели провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей в зависимости от этиологического фактора**

<b>Возбудители</b>	<b>IL-4</b>	<b>IL-6</b>	<b>IL-8</b>	<b>IL-10</b>	<b>INF <math>\gamma</math></b>	<b>TNF <math>\alpha</math></b>	<b>IgE</b>
РС вирус (моноинфицирование); (n=43)	$1,17 \pm 0,08$	$43,82 \pm 2,52$	$62,86 \pm 2,34$	$3,57 \pm 0,25$	$40,48 \pm 2,11$	$31,53 \pm 1,47$	$45,24 \pm 1,92$
РС вирус + другие вирусы (аденовирус, парагрипп, риновирус; (n=14)	$2,13 \pm 0,24^*$	$64,84 \pm 4,31^*$	$85,72 \pm 2,77^*$	$1,47 \pm 0,28$	$21,31 \pm 2,23$	$51,42 \pm 2,71$	$68,07 \pm 4,05$
РС вирус + <i>Mycoplasma pneumonia</i> ; (n=6)	$2,59 \pm 0,30^*$	$68,73 \pm 6,16^*$	$86,61 \pm 4,61^*$	$1,54 \pm 0,39$	$21,76 \pm 3,51$	$57,92 \pm 4,55$	$69,90 \pm 5,67$
РС вирус + <i>Chlamidia pneumonia</i> ; (n=4)	$2,69 \pm 0,17^*$	$76,30 \pm 2,29^*$	$94,55 \pm 0,79^*$	$1,01 \pm 0,12$	$15,86 \pm 0,80$	$58,40 \pm 2,97$	$79,47 \pm 3,11$

Риновирус (моноинфицирование); (n=12)	0,88±0,05	35,30±2,69	54,76±1,78	3,55±0,41	40,70±3,00	27,6±1,65	41,65±2,17
Аденовирус (моноинфицирование); (n=6)	0,94±0,05	34,90±3,10	52,76±3,35	3,91±0,21	43,98±6,15	31,51±3,80	41,80±2,76
Парагрипп (моноинфицирование); (n=5)	0,92±0,04	40,75±2,18	61,07±2,63	3,62±0,54	37,70±5,03	36,15±3,17	39,50±4,36
Chlamidia pneumonia (моноинфицирование); (n=2)	1,95±0,98	53,65±6,75	87,40±0,50*	1,17±0,08	23,70±3,0	41,30±1,50	65,90±5,80

**Примечание:** \* $p < 0,0001$  по сравнению с РС, Риновирус, Аденовирус, Парагрипп и Хламидийной моноинфекцией

У детей с острым бронхолитом протекающих в микст инфекцией наблюдались значительные иммунологические сбои, характеризующиеся в снижении активности как противовоспалительного IL-10, так и в снижении интерферонового статуса INF  $\gamma$ . Так, у детей с сочетанием РС вирусов с другими вирусами показатели провоспалительных интерлейкинов составили  $1,47 \pm 0,28$  ng/ml и  $21,31 \pm 2,23$  ng/ml соответственно.

При сочетании РС вируса с Mycoplasma pneumonia  $1,54 \pm 0,39$  ng/ml и  $21,76 \pm 3,51$  ng/ml, и наиболее низкие показатели отмечались при сочетании РС вируса с Chlamidia pneumonia  $1,01 \pm 0,12$  ng/ml и  $15,86 \pm 0,80$  ng/ml соответственно. Все показатели были достоверно низкими по сравнению с аналогичными показателями вызванными моноинфицированием (табл 3.2.7).

Уровень IgE ( $68,07 \pm 4,05$  ME/ml), хотя и находились в пределах референсных значений, но был статистически большими у детей с острым

бронхиолитом вызванными сочетанием РС с другими инфекциями (табл 3.2.7).

Таким образом, у детей с острым бронхиолитом наблюдается значительный дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, выражающийся в достоверном увеличении ИЛ-6, ИЛ-8, что сопровождалось многократным увеличением соотношений данных интерлейкинов к ИЛ-10, и характеризовало интенсивный воспалительный процесс, который был наиболее выражен при остром бронхиолите тяжелой степени. Также и при бактериальных осложнениях уровень данных интерлейкинов был наиболее выражен, что характеризовало нейтрофильный тип воспалительного процесса, тогда как при соотношении в зависимости от аллергического анамнеза, разница между сравниваемыми группами была меньше.

Исследования показали, что уровень ИЛ-4 у детей с острым бронхиолитом также был повышен, при этом наибольшие значения данный интерлейкин имел при тяжелой степени острого бронхиолита, что связано с наиболее младшим возрастом в данной группе, и способствовало преобладанию Т-хелперного ответа 2 типа, позднему старту оптимальной работы иммунной системы с отсроченным переключением с Th2 на Th1 ответ или вследствие генетических полиморфизмов, оказывающих стимулирующее влияние на уровень ИЛ-4. Также данный факт говорит о том, что в тяжелом течении острого бронхиолита имеется аллергический компонент, маркером которого является ИЛ-4. Подобная картина отмечалась и в отношении IgE показатели которого несмотря на референсные значения имели наиболее высокие границы при тяжелой степени острого бронхиолита, и у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

Изучение вариационного ряда уровня INF  $\gamma$  показало, что несмотря на достоверно высокие показатели у детей с острым бронхиолитом по сравнению с контрольной группой, у детей с острым бронхиолитом наблюдается его широкая вариабельность, что характеризовало истощение

механизма интерферонового ответа организма в ответ на вирусное воспаление. Следует отметить его наиболее низкие достоверные показатели у детей с тяжелой степенью острого бронхолита, что, по-видимому, обусловлено слабым ответом Th2-типа в острой фазе болезни, о чем свидетельствует дефицит в циркуляции IFN- $\gamma$  по сравнению с уровнем этого цитокина у больных с легким течением заболевания. Также и отношение IFN- $\gamma$ /IL-10 у детей с тяжелым течением острого бронхолита был значительно выше, что свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, менее эффективному при вирусных инфекциях, с чем обычно связано тяжелое течение заболевания.

#### **ГЛАВА IV. СТРАТИФИКАЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ БРОНХООБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ БРОНХОЛИТ НА ОСНОВЕ КАТАМНЕСТИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ**

Литературные источники свидетельствуют, что острый бронхолит, особенно обусловленный РС-инфекцией в дальнейшем связан с развитием рецидивов бронхообструктивных состояний и возникновением бронхиальной астмы. Так, было доказано, что дети с бронхолитом бокавирусной, метапневмовирусной этиологии и особенно обусловленной респираторно-синтициальной инфекцией подвергаются повышенному риску развития астмы в возрасте 5–7 лет [87:p.410-414;]. Исследования, проведенные в более ранние сроки в США показали, что тяжесть детского бронхолита связана с тяжестью течения бронхиальной астмы у детей раннего возраста [80:p.1055-1061;].

Частота рецидивов бронхиальной обструкции, обусловлена прежде всего различиями иммунного реагирования на инфекцию. Однако анализ доступной литературы в области иммуногенетики при остром бронхолите продемонстрировал, что данная проблема разрабатывается без учёта совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов, которые могут влиять на точность прогнозирования

развития повторных обструктивных состояний у детей, перенесших острый бронхиолит.

Соответственно поставленной цели и задачам работы нами проведено катамнестическое наблюдение 85 детей, перенесших первичный эпизод острого бронхиолита. Катамнестическое наблюдение проведено в течении 1,5-2х лет, после первичного эпизода острого бронхиолита.

При катамнестическом исследовании дети были разделены на II подгруппы: I подгруппа – 38 детей с повторными эпизодами острых респираторных заболеваний (ОРЗ), которые характеризовались острыми респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (ЗВДП), а также обструктивным бронхитом или бронхиолитом, составляющих бронхообструктивный синдром (БОС), и расценены как часто болеющие дети или дети с рекуррентными заболеваниями дыхательных путей.

II группа - 47 детей, у которых отмечались эпизодические случаи ОРЗ.

Для включения детей в группу с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями, ориентировались на частоту повторных острых респираторных заболеваний у детей до 1 года – 4 и более раз в год, от 1 до 3 лет – 6 и более, от 4 до 5 лет – 5 и более и старше 5 лет – 4 и более эпизодов [48:с.209-215;]. Рецидивы обструктивного бронхита, расценивали тогда, когда в течение года отмечалось не менее 3 эпизодов острого обструктивного бронхита [48:с.209-215; 78:р.124-130;].

Таким образом, после перенесенного острого бронхиолита, частота детей, имевших повторные рекуррентные заболевания верхних и нижних дыхательных путей составила 40,4% (38 детей от 94 обследованных при первичном наблюдении детей с острым бронхиолитом).

Катамнестические наблюдения показали, что эпизоды повторных острых респираторных заболеваний помимо заболеваний сопровождающихся обструктивным синдромом (ООБ и ОБ) составляли заболевания верхних дыхательных путей, а именно фарингит, ларингит, трахеит, или их сочетание.

У детей II подгруппы с эпизодами ОРЗ 1-2 раза (83,0%) в год частота повторного БОС составила всего 12,8% ( $\chi^2=5,219$ ,  $p=0,023$ ), поражение верхних дыхательных путей составила основную частоту 63,8% ( $\chi^2=37,485$ ,

$p=0,001$ ), при этом сочетание поражения бронхов и верхних дыхательных путей составила 6,4% ( $\chi^2=2,514$ ,  $p=0,113$ ) (табл 4.1.1.).

**Таблица 4.1.1.**

**Частота распределение повторных заболеваний (БОС и ЗВДП) в подгруппах сравнения**

Эпизоды ОРЗ	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P
	abc	%	abc	%		
<b>Эпизоды ОРЗ 1-2 раза в год</b>	0	0	39	83,0	58,265	0,001
из них: БОС	0	0	6	12,8	5,219	0,023
ЗВДП	0	0	30	63,8	37,485	0,001
БОС+ ЗВДП	0	0	3	6,4	2,514	0,113
<b>Эпизоды ОРЗ 3-4 раза в год</b>	3	7,9	8	17,0	1,553	0,213
из них: БОС	3	7,9	1	2,1	0,320	0,212
ЗВДП	-		6	12,7	5,219	0,023
БОС+ ЗВДП			1	2,1	0,818	0,366
<b>Эпизоды ОРЗ 5-6 раз в год</b>	19	50	0	0	30,265	0,001
из них: ООБ	7	18,4	0	0	9,435	0,003
БОС+ ЗВДП	12	31,6	0	0	17,282	0,001
<b>Эпизоды ОРЗ более 6 раз в год</b>	16	42,1	0	0	24,378	0,001
из них: БОС	10	26,3	0	0	14,018	0,001
БОС+ ЗВДП	6	15,8	0	0	7,985	0,005

Анализ подгрупп сравнения показал, что эпизоды ОРЗ 3-4 раза в год наблюдались как в I подгруппе (7,9%), так и во второй подгруппе - 17,0%, при этом следует отметить, что включением детей в I подгруппу с подобной частотой послужила частота повторного обструктивного бронхита (7,9%;  $\chi^2=0,320$ ,  $p=0,212$ ), которой согласно критериям предложенным Самсыгиной Г.А., 2016 повторяясь 3 и более раз в год у детей раннего возраста позволяет относить его к частым заболеваниям ( $\chi^2=1,553$ ,  $p=0,213$ ) [48:с.209-215;].

Эпизоды ОРЗ 5-6 раз в год сопровождались рецидивами БОС в 18,4% ( $\chi^2=9,435$ ,  $p=0,003$ ), при этом сочетание БОС с ЗВДП встречалось с частотой 31,6% ( $\chi^2=17,282$ ,  $p=0,0001$ ). Эпизоды ОРЗ более 6 раз наблюдались в I подгруппе в 42,1% ( $\chi^2=24,378$ ,  $p=0,001$ ) с преимущественным преобладанием повтора обструктивного бронхита 26,3% ( $\chi^2=14,018$ ,  $p=0,01$ ), в 15,8% ( $\chi^2=7,985$ ,  $p=0,005$ ) наблюдалось сочетание БОС с ЗВДП. Таким образом у абсолютного числа детей I подгруппы наблюдались рецидивы ООБ.

В повторной заболеваемости, особенно на первом году жизни имеет значение возраст первичного возникновения острого бронхита, особенно обусловленного РСВ инфекцией. При сравнительной характеристике подгрупп исследования выявлено, что преимущественным возрастом дебюта острого бронхита у детей I подгруппы был возраст 1,5-2 месяца, что составило 1/3 всех случаев – 31,6% и было достоверно чаще по сравнению со II подгруппой 6,4% ( $\chi^2=9,179$ ,  $p=0,003$ ,  $OR=6,769$ ,  $95\%CI=1,746-26,240$ ), т.е. шанс повторной заболеваемости БОС после первичной заболеваемости острым бронхитом в возрасте 1,5-2 месяца был 6,769 раз выше, по сравнению со II подгруппой (табл 4.1.2).

**Таблица 4.1.2.**

**Возраст первичного дебюта острого бронхообструктивного синдрома (при остром бронхите) у детей с повторными БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Возраст	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	OR	95%CI
	abc	%	abc	%				
1 месяц	2	5,2	0	0	2,533	0,112	2,611	0,228-29,940
1,5-2 месяца	12	31,6	3	6,4	9,179	0,003	6,769	1,746-26,240
2,5-3 месяца	8	21,0	6	12,7	1,049	0,306	1,822	1,572-5,804
4-5 месяцев	8	21,0	8	17,0	0,242	0,623	1,300	0,437-3,865
6-7	5	13,1	11	23,4	1,444	0,230	0,496	0,156-

месяцев								1,578
8-9 месяцев	1	2,6	10	21,3	6,483	0,011	0,100	0,012- 0,821
10-11 месяцев	2	5,2	6	12,7	1,387	0,239	0,380	0,072- 2,000
12 месяцев			3	6,4	2,514	0,113	0,396	0,040

При преимущественной частоте встречаемости дебюта острого бронхолита у детей I подгруппы в возрасте 2,5-3 месяца (21,0% против 12,7%  $\chi^2=1,049$ ,  $p=0,306$ ,  $OR=1,822$ ,  $95\%CI=1,572-5,804$ ) и в возрасте 4-5 месяцев (21,0% против 17,0%  $\chi^2=0,242$ ,  $p=0,623$ ,  $OR=1,300$ ,  $95\%CI=0,437-3,865$ ) статистической достоверной разницы между группами выявлено не было.

Следует отметить, что дети II подгруппы, которые имели эпизодическую заболеваемость ОРЗ, дебют острого бронхолита имели преимущественно в возрасте 6-7 месяце 23,4% против 13,1% в группе сравнения ( $\chi^2=1,444$ ,  $p=0,230$ ,  $OR=0,496$ ,  $95\%CI=0,156-1,578$ ), что не имело доверительных границ. Также у детей II подгруппы эпизод острого бронхолита впервые наблюдался в возрасте 8-9 месяцев и составил 21,3%, что было статистически достоверно выше по сравнению с группой сравнения (2,6%,  $\chi^2=6,483$ ,  $p=0,011$ ,  $OR=0,100$ ,  $95\%CI=0,072-2,000$ ).

**Таблица 4.1.3.**  
**Тяжесть состояния (по шкале ESBA) перенесенного острого бронхолита у детей с рецидивами БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Тяжесть перенесенного острого бронхолита	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	OR	95%CI
	abc	%	abc	%				
Легкое течение острого бронхолита	6	15,8	14	29,8	2,288	0,131	0,442	0,151- 1,292
Средняя тяжесть течения острого бронхолита	14	36,8	20	42,5	0,286	0,596	0,787	0,328- 1,893

Тяжелое течение острого бронхиолита	18	47,4	13	27,6	3,523	0,061	2,354	0,955-5,802
-------------------------------------	----	------	----	------	-------	-------	-------	-------------

Сравнительная характеристика распределения детей в подгруппах наблюдения в зависимости от повторной заболеваемости показала, что наибольшее количество детей с повторной заболеваемостью БОС наблюдалось в группе детей имевших тяжелое течение перенесенного острого бронхиолита по шкале тяжести состояния ESBA, что имело достоверные границы с группой сравнения 47,4% против 27,6% ( $\chi^2=3,523$ ,  $p=0,061$ ,  $OR=2,354$ ,  $95\%CI=0,955-5,802$ ) (табл. 4.1.3).

В I подгруппе частота детей имевших перенесенную среднюю тяжесть острого бронхиолита составила 36,8%, при большей частоте данного показателя в группе сравнения 42,5%, при этом достоверных границ разница частот не имела ( $\chi^2=0,286$ ,  $p=0,596$ ,  $OR=0,787$ ,  $95\%CI=0,328-1,983$ ). Легкое течение перенесенного острого бронхиолита было отмечено у 15,8% I подгруппы, тогда как дети имеющие эпизодические ОРЗ перенесли легкое течение острого бронхиолита в 29,8% ( $\chi^2=2,288$ ,  $p=0,131$ ,  $OR=0,442$ ,  $95\%CI=0,151-1,292$ ).

Сравнительная характеристика частоты распределения этиологического фактора перенесенного острого бронхолита у детей с повторными рецидивами ОРЗ и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ показала, что у детей I подгруппы основным этиологическим фактором заболевания послужила РСВ инфекция, при этом в моноинфицировании данный вирус встречался в 42,1%, в сочетании с другими вирусами в 28,9%, что было достоверно больше по сравнению со II подгруппой (6,4% во II подгруппе,  $\chi^2=7,776$ ,  $p=0,006$ ,  $OR=5,975$ ,  $95\%CI=0,528-23,365$ ). Почти с одинаковой частотой встречались случаи перенесенного острого бронхиолита в I подгруппе РС вирус + *Mycoplasma pneumoniae* 10,5% (2,1% в II подгруппе,  $\chi^2=2,677$ ,  $p=0,102$ ,  $OR=5,412$ ,  $95\%CI=0,579-50,618$ ), РС вирус + *Chlamidia pneumoniae* -7,9% (2,1% в II подгруппе,  $\chi^2=1,558$ ,  $p=0,212$ ,  $OR=3,943$ ,  $95\%CI=0,393-39,544$ ), и Риновирус (моноинфицирование) 7,9% (17,0% в II подгруппе,  $\chi^2=1,553$ ,  $p=0,213$ ,  $OR=0,418$ ,  $95\%CI=0,103-1,700$ ) (табл. 4.1.4).

У детей II подгруппы основным этиологическим фактором перенесенного острого бронхолита был РСВ в моноинфекции 51,0% (42,1% в I подгруппе,  $\chi^2=0,677$ ,  $p=0,411$ ,  $OR=0,697$ ,  $95\%CI=0,295-1,649$ ). Затем по частоте преобладал риновирус в моноинфекции 17,0% (против 7,9% в I подгруппе,  $\chi^2=1,553$ ,  $p=0,213$ ,  $OR=0,418$ ,  $95\%CI=0,103-1,700$ ), затем аденовирус в моноинфекции 10,6% (против 2,6% в I подгруппе,  $\chi^2=2,053$ ,  $p=0,152$ ,  $OR=0,227$ ,  $95\%CI=0,025-2,033$ ), при этом различия доверительных границ не имели.

**Таблица 4.1.4.**

**Частота распределения этиологического фактора перенесенного острого бронхолита у детей с рецидивами БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Этиологический фактор	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	OR	95%CI I
	abc	%	abc	%				
РС вирус (моноинфицирование); (n=43)	16	42,1	24	51,0	0,677	0,411	0,697	0,295-1,649
РС вирус + другие вирусы (аденовирус, парагрипп, риновирус); (n=14)	11	28,9	3	6,4	7,776	0,006	5,975	1,528-23,365
РС вирус + Mycoplasma pneumoniae; (n=6)	4	10,5	1	2,1	2,677	0,102	5,412	0,579-50,618
РС вирус + Chlamidia pneumoniae; (n=4)	3	7,9	1	2,1	1,558	0,212	3,943	0,393-39,544
Риновирус (моноинфицирование); (n=12)	3	7,9	8	17,0	1,553	0,213	0,418	0,103-1,700
Аденовирус (моноинфицирование); (n=6)	1	2,6	5	10,6	2,053	0,152	0,227	0,025-2,033
Парагрипп (моноинфицирование); (n=5)	0		3	6,4	2,514	0,113	0,396	0,404-3,974
Chlamidia pneumoniae	0		2	4,2	1,656	0,199	0,608	0,053-

(моноинфицирование); (n=2)									6,974
-------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	-------

В главе 3.1. был приведен сравнительный анализ факторов риска развития острого бронхоолита, при этом были проанализированы факторы риска осложнений со стороны матери во время перинатального периода, медико-биологические и социальные факторы риска, характер вскармливания и образ жизни, также приведены факторы риска со стороны отягощенной наследственности. В нашей работе мы выбрали те факторы риска, которые имели значение в развитии острого бронхоолита, и провели сравнительный анализ между группами с частыми повторами ОРЗ в том числе обструктивными бронхитами и между эпизодически болеющими детьми.

**Таблица 4.1.5.**

**Факторы риска перинатального периода у матерей детей с рецидивами БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Заболевания матери	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	авс	%	авс	%						
Анемия матери тяжелой степени	13	34,2	7	14,9	4,357	0,037	1,690	1,083-2,637	2,971	1,044-8,457
Хроническая внутриутробная гипоксия плода, в том числе фетоплацентарная недостаточность	10	26,3	1	2,1	10,911	0,001	2,403	1,699-3,398	16,429	1,994-135,326
Преждевременные роды	15	39,47	9	19,1	4,284	0,039	1,658	1,060-2,593	2,754	1,038-7,302
Хронические очаги инфекции у матери	21	55,2	8	17,0	13,671	0,001	2,385	1,512-3,763	6,022	2,229-16,268
Многоплодная беременность	2	5,3	0	0	0,048	0,828	1,125	0,410-3,088	2,556	0,223-29,314
Рождение детей после ЭКО	2	5,3	0	0	0,048	0,828	1,125	0,410-3,088	2,556	0,223-29,314

В таблице № 4.1.5. представлен анализ факторов риска перинатального периода у матерей детей перенесших острый бронхоолит, выявлено, что

факторами риска развития повторной заболеваемости ОРЗ в том числе протекающего с бронхообструктивным синдромом имели матери чья беременность протекала на фоне анемии тяжелой степени -34,2% против 14,9% ( $\chi^2=4357$ ,  $p=0,037$ ,  $RR=1,690$ ,  $95\%CI=1,083-2,637$ ), при этом шанс встретить данный фактор риска в I подгруппе был 2,971 раз выше по сравнению со II подгруппой ( $95\%CI=1,044-8,457$ ). Такой фактор риска как хроническая внутриутробная гипоксия плода, в том числе фетоплацентарная недостаточность встречался в группе детей с повторными респираторными заболеваниями чаще - 26,3% против 2,1% и шанс наблюдать данный признак встречался 16,429 раз чаще ( $\chi^2=10,911$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=2,403$ ,  $95\%CI=1,699-3,398$ ,  $OR=16,429$ ,  $95\%CI=1,994-135,326$ ) чем в группе с эпизодически болеющими детьми.

Преждевременные роды, приводящие к рождению детей с незрелостью и недостаточно развитыми функциональными возможностями тканей и органов, встречались с достоверной большей разницей -39,47% против 19,1% ( $\chi^2=4,284$ ,  $p=0,039$ ,  $RR=1,658$ ,  $95\%CI=1,060-2,593$ ,  $OR=2,754$ ,  $95\%CI=1,098-7,302$ ) в группе с повторной заболеваемостью БОС по сравнению со II подгруппой.

Достоверное значение имела более высокая частота встречаемости хронических очагов инфекций у матерей в виде хронического тонзиллита, фарингита, ринита, и т.д. у матерей детей с повторной заболеваемостью БОС (55,2% против 17,0%), при этом шанс встретить данный фактор риска в I подгруппе был в 6,022 раза чаще по сравнению со II подгруппой ( $\chi^2=13,671$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=2,385$ ,  $95\%CI=1,512-3,763$ ,  $OR=6,022$ ,  $95\%CI=2,229-16,268$ ).

Такие факторы риска как многоплодная беременность и рождение детей после ЭКО достоверных различий не давали, что связано с их малой частотой наблюдения.

Из медико-биологических факторов достоверную частоту различия имели такие факторы как возраст возникновения первого дебюта острого респираторного заболевания, а именно острого бронхолита 44,7% против

17% ( $\chi^2=7,774$ ,  $p=0,006$ ,  $RR=1,943$ ,  $95\%CI=1,255-3,009$ ,  $OR=3,946$ ,  $95\%CI=1,461-10,661$ ). Важным фактором риска явилось наличие случаев пассивного курения в семьях, так в большей половине семей дети перенесших острый бронхолит (55,2% против 23,4%) родители или члены семей которых курили имели шанс на повторную заболеваемость в 4,043 раза больше чем в семьях в которых подобных случаев не наблюдалось ( $\chi^2=9,085$ ,  $p=0,003$ ,  $RR=2,046$ ,  $95\%CI=1,285-3,258$ ,  $OR=4,043$ ,  $95\%CI=1,595-10,246$ ).

Такие важные факторы риска в развитии острого бронхолита как мужской пол и наличие большой семьи в которой воспитывается ребенок, достоверных различий с группой сравнения не имели, что говорит о том, что они не имели значения в развитии повторной заболеваемости БОС.

**Таблица 4.1.6.**  
**Медико-биологические и социальные факторы риска у детей с рецидивами БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Факторы риска	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	RR	95%CI I	OR	95%CI I
	авс	%	авс	%						
Возраст младше 3х месяцев	17	44,7	8	17,0	7,774	0,006	1,943	1,255-3,009	3,946	1,461-10,661
Мужской пол	28	73,6	29	61,7	1,366	0,243	1,375	0,783-2,415	1,738	0,685-4,410
Пассивное курение	21	55,2	11	23,4	9,085	0,003	2,046	1,285-3,258	4,043	1,595-10,246
Большая семья (более 5 человек)	15	39,5	14	29,8	0,877	0,350	1,259	0,786-2,017	1,537	0,624-3,789
Посещение ясель или няни	9	23,7	3	6,4	5,187	0,023	1,888	1,226-2,908	4,552	1,136-18,242

Все факторы риска перинатального периода и сопутствующей патологии которые предрасполагали к возникновению острого бронхолита,

также имели значение в возникновении повторной заболеваемостью БОС. Наиболее значимыми факторами риска являлись низкая масса тела при рождении 63,1% против 23,4%, при этом шанс встретить данный признак в I подгруппе встречался в 5,610 раз чаще по сравнению со II подгруппой ( $\chi^2=13,709$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=2,449$ ,  $95\%CI=1,489-4,029$ ,  $OR=45,610$ ,  $95\%CI=2,184-14,415$ ) (табл 4.1.7).

Анемия различной степени встречалась у основного контингента детей с частой заболеваемостью 81,6% против 31,9%, при этом шанс встретить данный фактор риска у детей в первой подгруппе наблюдался в 9,448 раз чаще, чем у детей во II подгруппе ( $\chi^2=20,872$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=3,775$ ,  $95\%CI=1,864-7,565$ ,  $OR=9,448$ ,  $95\%CI=3,393-26,309$ ).

**Таблица 4.1.7**

**Факторы риска перинатального периода, образа жизни, характера вскармливания и сопутствующей патологии детей с повторным БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Факторы риска	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	RR	95% CI	OR	95% CI
	авс	%	авс	%						
Недоношенность	17	44,7	9	19,1	6,480	0,011	1,837	1,180 - 2,860	3,418	1,298-8,998
Низкая масса тела при рождении	24	63,1	11	23,4	13,709	0,001	2,449	1,489 - 4,029	5,610	2,184-14,415
Перинатальное поражение ЦНС	7	18,4	1	2,1	6,542	0,011	2,173	1,490 - 3,171	10,387	1,217-88,661
Рахит	8	21,0	2	4,2	5,711	0,017	2,000	1,320 - 3,031	6,000	1,191-30,225
Анемия	31	81,6	15	31,9	20,872	0,001	3,755	1,864 - 7,565	9,448	3,393-26,309
Атопический	11	28,	1	2,1	12,46	0,00	2,47	1,756	18,74	2,291-

дерматит		9			5	1	8	- 3,498	1	153,28 2
Пищевая аллергия	8	21, 0	1	2,1	7,949	0,00 5	2,25 2	1,568 - 3,233	12,26 7	1,459- 103,13 7
Грудное вскармливание	7	18, 4	15	31, 9	1,994	0,15 8	0,64 7	0,334 - 1,253	0,482	0,173- 1,341
Искусственное вскармливание	31	81, 6	5	10, 6	43,31 0	0,00 1	6,02 8	2,998 - 12,11 8	37,20 0	10,787 - 128,28 5

Такая сопутствующая патология как атопический дерматит, отмечался у 1/3 детей I подгруппы (28,9% против 2,1% во II подгруппе), т.е. шанс наблюдать данное сопутствующее заболевание у детей часто болеющих ОРЗ было в 18,741 раз больше чем в группе с эпизодическими заболеваниями ( $\chi^2=12,465$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=2,478$ ,  $95\%CI=1,756-3,498$ ,  $OR=18,741$ ,  $95\%CI=2,291-153,282$ ).

Такая же тенденция отмечалась в отношении пищевой аллергии (21,0% против 2,1%), следует отметить, что данная патология зачастую сочеталась с атопическим дерматитом (или являлась одной из причин его возникновения) ( $\chi^2=7,949$ ,  $p=0,005$ ,  $RR=2,252$ ,  $95\%CI=1,568-3,233$ ,  $OR=12,267$ ,  $95\%CI=1,459-103,137$ ).

Одним из главных факторов риска повторной заболеваемости явилось малая продолжительность грудного вскармливания или его отсутствие, т.е. дети находились на искусственном вскармливании. Так, у детей с частой заболеваемостью данный фактор риска встречался у 81,6% детей при 10,6% у детей II подгруппы ( $\chi^2=43,310$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=6,028$ ,  $95\%CI=2,998-12,118$ ,  $OR=37,200$ ,  $95\%CI=10,787-128,285$ ) (табл 4.1.7).

Наследственная предрасположенность к заболеваниям бронхолегочной системы у всех детей с повторной заболеваемостью была достоверно высокой по отношению к II подгруппе. При этом наибольший шанс встретить такое заболевание как поллинозы у родственников I степени родства наблюдалось с шансом 18,741 раз чаще в группе часто болеющих - 28,9% против 4,2% во второй подгруппе ( $\chi^2=43,310$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=6,028$ ,  $95\%CI=2,998-12,118$ ,  $OR=37,200$ ,  $95\%CI=10,787-128,285$ ) (табл.4.1.8)

Таблица 4.1.8

**Факторы риска по наличию наследственной предрасположенности детей с повторным БОС и детей с эпизодическими рецидивами ОРЗ**

Факторы риска	I подгруппа n=38		II подгруппа N=47		$\chi^2$	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	авс	%	авс	%						
Бронхиальная астма у родственников I степени родства	7	18,4	1	2,1	6,542	0,011	2,173	1,490-3,171	5,081	0,989-26,106
Поллинозы	11	28,9	1	2,1	12,465	0,001	2,478	1,756-3,498	18,741	2,291-153,282
Пищевая и лекарственная аллергия	9	23,7	2	4,2	7,040	0,008	2,088	1,403-3,107	6,983	1,407-34,646
ХОБЛ у родственников I степени родства	5	13,2	-	-	6,571	0,011	2,424	1,866-3,149	-	-
ХОБЛ у родственников II степени родства	13	34,2	11	23,4	1,211	0,272	1,322	0,821-2,126	6,983	1,407-34,645

Также почти с одинаковой частотой встречались такие факторы риска как бронхиальная астма у родственников I степени родства (18,4% против 2,1% -  $\chi^2=6,542$ ,  $p=0,001$ ,  $RR=2,173$ ,  $95\%CI=1,490-3,171$ ,  $OR=5,081$ ,  $95\%CI=0,989-26,106$ ) и пищевая и лекарственная аллергия (23,7% против 4,2% -  $\chi^2=7,040$ ,  $p=0,008$ ,  $RR=2,088$ ,  $95\%CI=1,403-3,107$ ,  $OR=5,081$ ,  $95\%CI=1,407-34,646$ ).

При сборе анамнеза выявлено, что у родственников II степени родства детей с повторной заболеваемостью ХОБЛ наблюдался в 1/3 случаев - 34,2%, такая же высокая частота ХОБЛ была и в группе сравнения, различия между группами были недостоверны ( $\chi^2=1,211$ ,  $p=0,272$ ,  $RR=1,322$ ,  $95\%CI=0,821-2,126$ ,  $OR=6,983$ ,  $95\%CI=1,407-34,645$ ). Тогда как ХОБЛ у родственников I степени родства имели 13,2% детей I подгруппы, при отсутствии подобных заболеваний во II подгруппе ( $\chi^2=6,571$ ,  $p=0,011$ ,  $RR=2,424$ ,  $95\%CI=1,866-3,149$ ).

При изучении уровня интерлейкинового статуса в зависимости от данных анамнеза выявлено, что в группе с повторным бронхообструктивным синдромом изначально отмечалось увеличение всех провоспалительных цитокинов и уменьшение противовоспалительных цитокинов. Так уровень IL-4 ( $1,83\pm 0,14$  ng/ml в I подгруппе и  $1,16\pm 0,07$  ng/ml во второй подгруппе), IL-6 ( $57,00\pm 3,23$  ng/ml в I подгруппе и  $43,27\pm 1,87$  ng/ml во второй подгруппе) и IL-8 ( $76,87\pm 2,75$  ng/ml в I подгруппе и  $62,43\pm 1,89$  ng/ml во второй подгруппе) был статистически достоверно выше у детей с повторной заболеваемостью ( $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ;  $p<0,0001$ ). Тогда как уровень про воспалительного интерлейкина -10 имел статистически более низкий уровень по сравнению с II подгруппой ( $2,25\pm 0,24$  ng/ml в I подгруппе и  $3,40\pm 0,20$  ng/ml во второй подгруппе;  $p<0,000$ ), также и интерфероновый статус был снижен, у детей данной категории, что характеризовалось снижением уровня INF  $\gamma$  ( $27,50\pm 0,24$  ng/ml в I подгруппе и  $39,75\pm 1,64$  ng/ml во второй подгруппе;  $p<0,0001$ ) (табл 4.1.9).

**Таблица 4.1.9**

**Средний уровень про воспалительных и проти воспалительных интерлейкинов у детей в зависимости от частоты повторной заболеваемости**

<b>Интерлейкины</b>	<b>I подгруппа n=38</b>	<b>II подгруппа N=47</b>	<b>группа контроля n= 52</b>
IL-4; ng/ml	$1,83\pm 0,14^{*\wedge}$	$1,16\pm 0,07^*$	$0,11\pm 0,01$
IL-6; ng/ml	$57,00\pm 3,23^{*\wedge}$	$43,27\pm 1,87^*$	$10,71\pm 0,68$
IL-8; ng/ml	$76,87\pm 2,75^{*\wedge}$	$62,43\pm 1,89$	$11,19 \pm 0,80$
IL-10; ng/ml	$2,25\pm 0,24^{*\wedge}$	$3,40\pm 0,20^*$	$5,07\pm 0,12$
INF $\gamma$ ; ng/ml	$27,50\pm 0,24^{*\wedge}$	$39,75\pm 1,64^*$	$18,05\pm 0,62$
TNF $\alpha$ ; ng/ml	$44,86\pm 2,28^{*\wedge}$	$32,07\pm 1,24^*$	$14,50\pm 1,05$

IgE; ME/ ml	58,06±3,08*^	46,7±1,61*	24,00 ±1,14
-------------	--------------	------------	-------------

**Примечание:** \* - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с контролем; ^ - достоверность различия  $P < 0,001$  по сравнению с 2 подгруппой детей

Следует отметить, что не смотря на референсные значения уровень IgE так же был выше в группе детей с повторной заболеваемостью (58,06±3,08 ME/ml в I подгруппе и 46,7±1,61 ME/ ml во второй подгруппе;  $p < 0,0001$ ). Патологические уровни вышеуказанных интерлейкинов способствовали существенному увеличению соотношения концентраций IL-4 (1,55±0,25 ng/ml в I подгруппе, 0,58±0,08 ng/ml во II подгруппе), IL-6 (47,09±6,53 ng/ml в I подгруппе, 22,35±3,17 ng/ml во II подгруппе), IL-8 (60,00±7,56 ng/ml в I подгруппе, 30,03±3,70 ng/ml во II подгруппе) по отношению к IL-10 в сторону преобладания провоспалительных цитокинов у детей с повторной заболеваемостью БОС, значимому не только относительно контрольной группы ( $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$ ), но и их содержания у детей с эпизодической заболеваемостью ОРЗ ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) (табл 4.1.10)

**Таблица 4.1.10**

**Средний уровень соотношения про воспалительных и противовоспалительных интерлейкинов у детей в зависимости от частоты повторной заболеваемости**

	I подгруппа n=38	II подгруппа N=47	группа контроля n= 52
IL4/IL10	1,55±0,25*^	0,58±0,08*	0,02± 0,00
IL6/IL10	47,09±6,53*^	22,35±3,17*	2,31±0,20
IL8/IL10	60,00±7,56*^	30,03±3,70*	2,57±0,28
INF $\gamma$ /IL10	14,64±0,78*	13,81±0,83*	3,77±0,22

**Примечание:** \* - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с контролем; ^ - достоверность различия  $P < 0,0001$  по сравнению с 2 подгруппой детей

Различия отношения INF $\gamma$ /IL10 в обеих подгруппах почти не отличались друг от друга (1,55±0,25 в I подгруппе, 0,58±0,08 во II подгруппе), не смотря на более низкий уровень INF $\gamma$  в I подгруппе, что возможно связано с различным уровнем интерферона у детей с частой заболеваемостью ОРЗ, который у некоторых детей данной группы имел

патологически высокий уровень, а у других имел патологически низкие границы.

Для определения вклада уровня интерлейкинов и их соотношений в качестве диагностического теста, и в целях их дальнейшего применения в шкале по стратификации факторов риска развития повторных бронхообструктивных состояний после перенесенного острого бронхита, нами был проведен ROC-анализ, с построением ROC-кривой с демонстрацией соотношения между долей истинно-положительных результатов (чувствительностью) и долей ложноположительных результатов (специфичностью).

При анализе ROC-кривых с численным значением клинической значимости показателя AUC между группами с повторными случаями ООБ и эпизодическими случаями ОРЗ, показали различные пороговые значения интерлейкинов с достаточно высокой специфичностью и чувствительностью, что позволяло диагностировать и прогнозировать развитие повторного бронхообструктивного синдром у детей I подгруппы (табл. 4.1.11).

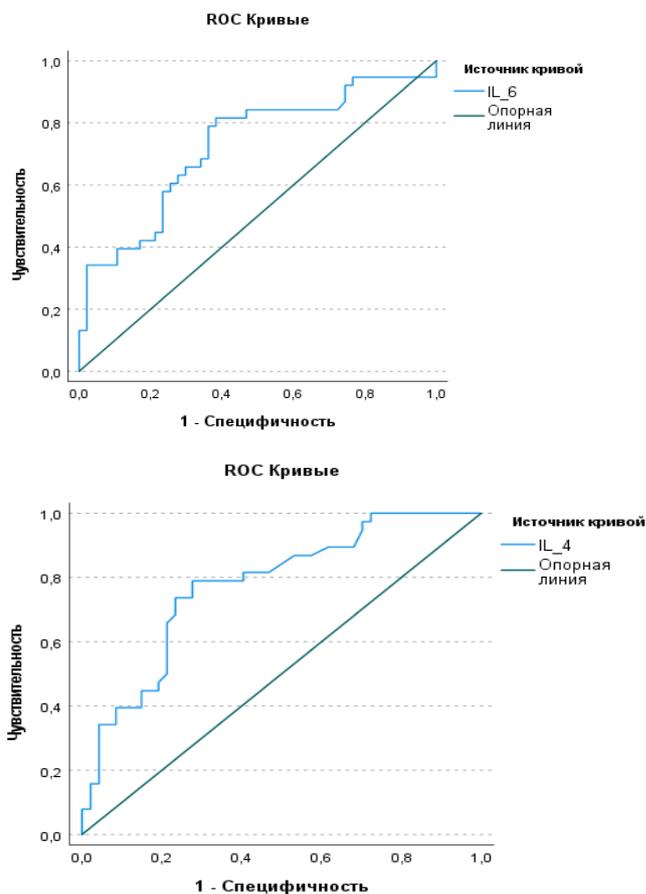
**Таблица 4.1.11**

**ROC-анализ параметров интерлейкинов у детей с повторной заболеваемостью**

Показатели	Пороговое значение	AUC	S <sub>e</sub> (%)	S <sub>p</sub> (%)
IL-4 (ng/ml)	≥1,035	0,775	78,9	72,3
IL-6 (ng/ml)	≥41,75	0,726	81,6	61,7
IL-8 (ng/ml)	≥59,25	0,772	86,8	63,8
IL-10 (ng/ml)	≤6,03	0,286	2,6	97,9
INF $\gamma$ (ng/ml)	≤66,4	0,238	0	100
TNF $\alpha$ (ng/ml)	≥41,4500	0,773	62,2	85,1
IgE (ME/ ml)	≥45,5500	0,674	65,8	66,0

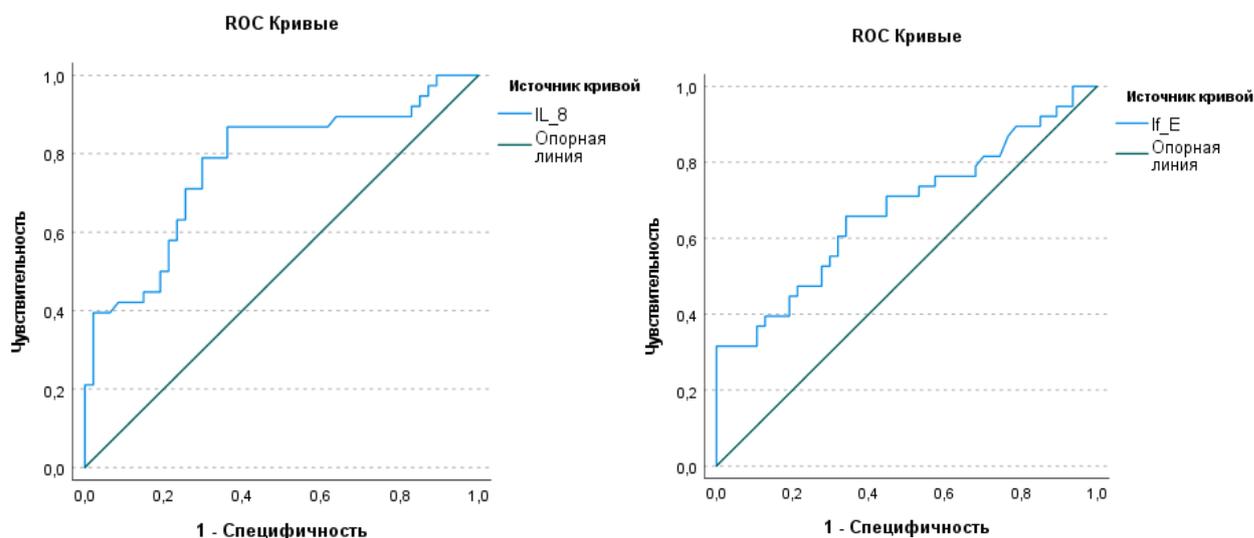
Полученные данные являются свидетельством того, что диагностическую ценность в прогнозе развития повторной заболеваемости бронхообструктивным синдромом у детей перенесших острый бронхит имеют: IL-4, при диагностическом пороговом уровне ≥1,035 пг/мл, при

чувствительности 78,9% и специфичности 72,3%, при этом определение AUC-ROC показало хорошую диагностическую точность теста (AUC=0,775).



**Рисунок 4.1.1. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL6 (AUC=0,726) и IL4 (AUC=0,775) в сравниваемых подгруппах**

Достаточной диагностической ценностью обладали определение порогового значения IL-6, при значимости  $\geq 41,75$  пг/мл, при этом чувствительность составила 81,6%, а специфичность 61,7%, (AUC=0,726); IL-8, пороговая значимость  $\geq 59,25$ , при чувствительности 86,8% и специфичности 63,8%, (AUC=0,772); TNF  $\alpha$  при пороговой значимости  $\geq 41,4500$ , при чувствительности 62,2% и специфичности 85,1%, (AUC=0,773).



**Рисунок 4.1.2. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL8 (AUC=0,772) и IgE (AUC=0,674) в сравниваемых подгруппах**

Диагностический пороговый уровень IgE имел умеренную чувствительность 65,8% и специфичность 66%, при пороговом диагностическом уровне AUC-ROC (AUC=0,674).

ROC-анализ в отношении IL-10 и INF $\gamma$  показала низкую чувствительность и абсолютную специфичность, при этом AUC-ROC составил показатель ниже 0,5, что свидетельствует об отсутствии диагностической ценности данных показателей в прогнозировании развития повторных бронхообструктивных состояний у детей, перенесших острый бронхиолит.

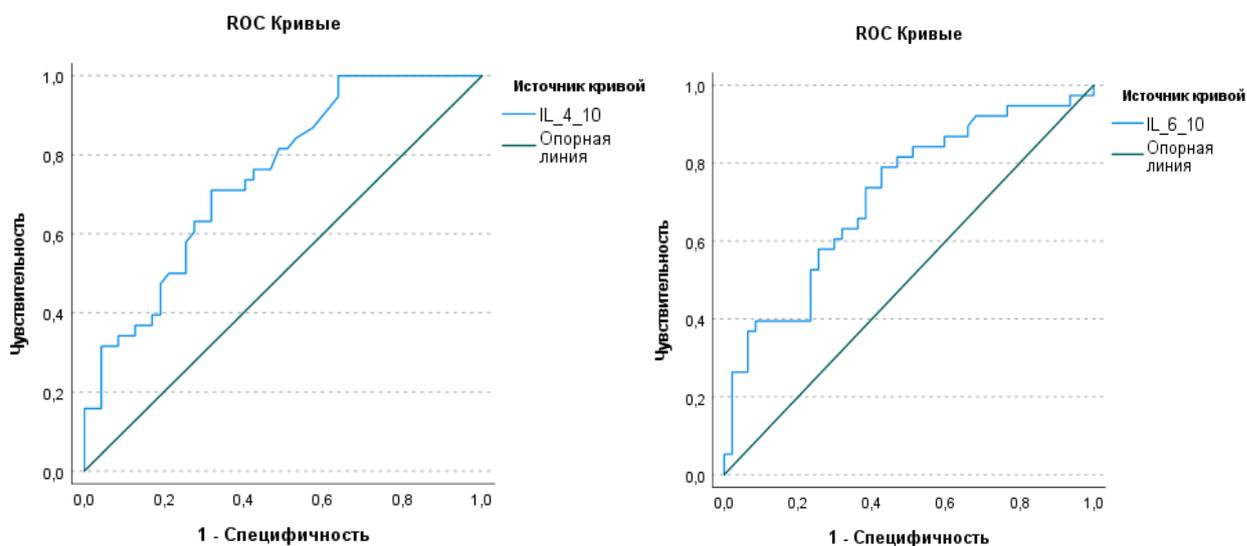
**Таблица 4.1.12.**

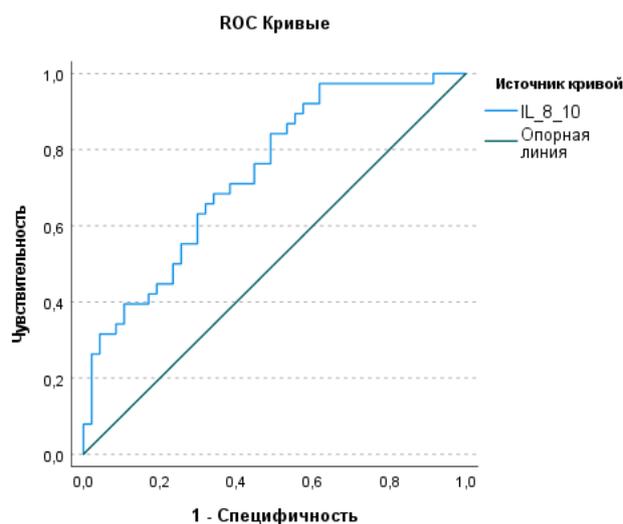
**ROC-анализ соотношения параметров провоспалительных интерлейкинов к противовоспалительным интерлейкинам у детей с повторной заболеваемостью**

Показатели	Пороговое значение	AUC	S <sub>e</sub> (%)	S <sub>p</sub> (%)
IL-4/ IL-10	$\geq 0,3850$	0,746	71,1	68,1
IL-6/ IL-10	$\geq 11,535$	0,716	78,9	57,4
IL-8/ IL-10	$\geq 11,910$	0,737	97,4	61,7
INF $\gamma$ / IL-10	$\geq 15,220$	0,567	47,4	74,5

В исследовании AUC-ROC соотношений провоспалительных интерлейкинов к противовоспалительным интерлейкинам у детей с повторной заболеваемостью площадь кривой AUC достигла достаточных диагностических значений. Так соотношение IL-4/ IL-10 при диагностическом пороговом уровне  $\geq 0,3850$ , при чувствительности 71,1% и специфичности 68,1%, показало хорошую диагностическую точность теста AUC-ROC (AUC=0,746). Такую же диагностическую ценность имели соотношения IL-6/ IL-10 и IL-8/ IL-10 (табл 4.1.12)

При этом соотношения противовоспалительных интерлейкинов друг другу INF $\gamma$ /IL-10 при чувствительности 47,4% и специфичности 74,5%, демонстрировали отсутствие значимости для точного прогнозирования повторных бронхообструктивных состояний у детей перенесших острый бронхиолит (AUC=0,567).





**Рисунок 4.1.3. ROC-кривая диагностической эффективности уровня IL4/IL10 (AUC=0,746), IL6/IL10 (AUC=0,716), IL8/IL10 (AUC=0,737) в сравниваемых подгруппах**

Подводя итоги подглавы следует отметить, что в развитии повторной заболеваемости острыми респираторными заболеваниями, в том числе протекающих с бронхообструктивным синдромом играют роль ряд факторов связанных с особенностью течения первичного дебюта острого бронхиолита, это возраст 1,5-2 месяца и тяжелое течение, этиологический фактор в виде сочетания РС вируса с аденовирусом, парагриппом, риновирусом.

Выявлено, что в состоянии здоровья матери и течение перинатального периода имели большое значение в развитии повторной заболеваемости БОС, а именно тяжелая анемия матери, хроническая внутриутробная гипоксия плода, хронические очаги инфекции матери. Из медико-биологических факторов риска выступали: большая семья в виде 5 человек и более, и случаи пассивного курения в семье.

Одними из ключевых факторов риска являлись недоношенность, низкая масса тела при рождении и искусственное вскармливание ребенка. Отмечено влияние анемии и атопического дерматита, пищевой аллергии на развитие рекуррентной патологии.

Результаты ROC-анализа уровня интерлейкинов и их соотношений дали представление о диагностической значимости данных показателей для прогнозирования рекуррентной заболеваемостью БОС. При этом в оценке воспалительного статуса больше имели значения соотношения провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов, чем их

абсолютный уровень, также уровни IL-10 и INF $\gamma$  имели низкие диагностические возможности из-за неоднородности показателей в группах сравнения.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В последние годы во всех странах мира в структуре общей заболеваемости детей наблюдается рост респираторной патологии, в том числе и острого бронхиолита. По оценкам экспертов, дети младше 12 месяцев с бронхиолитом составляют 18% всех госпитализаций педиатров, что большое бремя для систем здравоохранения.

Мировые данные в области иммуногенетики при остром бронхиолите свидетельствуют, что данная проблема разрабатывается без учёта совокупности анамнестических, клинических, лабораторных иммунологических данных, которые могут влиять на точность прогнозирования развития повторных обструктивных состояний у детей, перенесших острый бронхиолит.

Для достижения цели и задач поставленных в работе было исследование 94 ребенка с острым бронхиолитом, в возрасте от 1 месяцев до 12 месяцев, 52 здоровых детей аналогичного возраста, которые наблюдались в Самаркандском Филиале Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи, Семейной поликлинике №3 г. Самарканда, за период 2020-2023 гг.

В процессе исследования были применены общеклинические, инструментальные, биохимические, иммунологические и статистические методы.

Диагноз острого бронхиолита (J21) был установлен согласно рекомендациям Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей Российского респираторного общества (2009) [12:с.93-97;]. Для оценки прогноза тяжести течения бронхиолита использовалась балльная шкала, основанная на клинических и аускультативных признаках ESBA [113:р.410-414;].

Для включения детей в группу с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями дыхательных путей, применены рекомендации Самсыгиной 2016 Г.А. Рецидивы обструктивного бронхита, расценивали тогда, когда в течение

года отмечалось не менее 3 эпизодов острого обструктивного бронхита [48:с.209-215;].

Проведено исследование по определению особенностей влияния регионарных факторов риска на возникновение и тяжесть бронхолегочного процесса у детей с острым бронхиолитом, за основу взяты факторы риска, предложенные в ряде клинических рекомендаций [5:с.441-445;].

Выявлено, что большинство детей с острым бронхиолитом имело сочетание ряда неблагоприятных факторов антенатального и перинатального периодов, при этом наибольшим фактором риска выступила анемия тяжелой степени у матерей во время настоящей беременности (RR=1,495), что сопровождалось хронической внутриутробной гипоксией плода (RR=1,402). Шанс встретить хронический очаг инфекции у матерей детей с острым бронхиолитом был в 8,430 раз больше, чем у матерей здоровых детей (RR=1,637).

Неблагоприятными перинатальными факторами риска послужили недоношенность ребенка (RR=1,611) и рождение детей с низкой массой тела (RR=1,572), что также является фактором высокого риска возникновения и тяжелого течения острого бронхиолита.

Фоновыми заболеваниями, предрасполагающими к развитию острого бронхиолита явились случаи острого и подострого рахита (RR=1,461), анемии различной степени тяжести (RR=1,413). Случаи атопического дерматита (RR=1,634) и пищевой аллергии (RR=1,612) наблюдались только в основной группе, что говорит об их исключительной значимости в развитии острого бронхиолита. Данный факт был связан с высоким фактором риска – искусственным вскармливанием (RR=1,439) способствующим ранней сенсibilизации, расширению спектра потенциальных пищевых аллергенов, снижению факторов пассивного гуморального иммунитета, что, как следствие, ведет к возникновению респираторных заболеваний.

Из регионарных факторов риска предрасполагающих к развитию острого бронхиолита, имел значение возраст дебюта заболевания до 3 х месяцев жизни (RR=1,304), который в клинических рекомендациях представлен возрастом до 6

месяцев, а также большая семья, которая по международным клиническим рекомендациям предполагает 4 человека и больше, тогда как мы большую семью расценивали как 5 человек в семье и больше (RR=1,528).

В наших исследованиях факторами риска выступали респираторные и аллергические заболевания родственников I-II степени родства, а именно бронхиальная астма у родственником I степени родства (RR=1,598), II степени родства (RR=1,225), поллинозы (RR=1,380), пищевая и лекарственная аллергия (RR=1,356). Значительным фактором риска явилось наличие случаев ХОБЛ, у родственников I степени родства (RR=1,591).

При определении участия интерлейкинов как в инфекционно-воспалительном процессе, так и аллергическом ответе бронхиальной обструкции при остром бронхолите, мы выявили достоверные отличия от группы контроля по всем исследуемым параметрам. Так, уровень IL-4, IL-6, IL-8 у детей с острым бронхолитом имел тенденцию к значительному повышению, а уровень IL-10 был снижен по отношению к контролю, тогда как, показатель противовоспалительного интерлейкина INF $\gamma$  достоверно превышал показатели здоровых.

Достоверно высокий уровень IL-8 сыворотке крови у детей с острым бронхолитом ( $p < 0,000$ ), характеризовал активную миграцию нейтрофилов в очаг воспаления, что является частью системных защитных иммунологических реакций у младенца. Отмечалось повышение уровня IL-6 ( $p < 0,0000$ ) и TNF- $\alpha$  ( $p < 0,0000$ ), имеющих важное значение в цитокиновом шторме при вирусной инфекции. Изучение вариационного ряда уровня INF  $\gamma$  показало, что у детей с острым бронхолитом наблюдается его широкая вариабельность, т.е. в некоторых случаях уровень INF $\gamma$  имел высокие значения характерные для адекватного иммунного ответа при воспалительном процессе, а в некоторых имел значения значительно ниже уровня нормы, что характеризовало истощение механизма интерферонового ответа организма в ответ на вирусное воспаление. В целом у детей с острым бронхолитом обусловленным вирусной инфекцией наблюдался адекватный иммунный ответ, характеризующийся в статистически достоверном повышении уровня INF $\gamma$  по сравнению с контролем ( $p < 0,0000$ ). В то же время концентрация

противовоспалительного интерлейкина IL-10 была достоверно снижена ( $p < 0,0000$ ), что указывало на смещение цитокинового баланса в сторону развития Th-1-зависимого иммунного ответа, и было подтверждено достоверно высоким уровнем IL-6, о чем было сказано выше.

В ходе работы было отмечено значительное повышение уровня IL-4, который продуцируется Th2-лимфоцитами ( $p < 0,0000$ ), данный факт наблюдался на фоне снижения противовоспалительных интерлейкинов, и сопровождалось достоверным увеличением продукции IgE ( $p < 0,0000$ ) являющегося основным иммунологическим маркером сенсibilизации. Полученные данные свидетельствуют о нарушении иммунореактивности организма основной группы детей раннего возраста в остром периоде острого бронхолита.

Следует отметить, что соотношения уровней провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови детей могут свидетельствовать об активности и выраженности системного воспаления, в связи с этим мы изучили соотношения IL4/IL10, IL6/IL10, IL8/IL10 и  $INF\gamma$ /IL10. Именно соотношение уровней этих цитокинов, а не их абсолютные значения наиболее полно отражает направленность иммунной реакции и активность воспаления и могут быть использованы в качестве критерия определения степени тяжести воспалительного процесса при остром бронхолите.

Определение соотношения интерлейкинов у детей с острым бронхолитом и детьми контрольной группой показало, что между двумя группами отмечается значительная статистическая разница. Так соотношение IL4/IL10 у детей с острым бронхолитом превысило показатели детей группы контроля в 9,5 раз, отношение IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз. Литературные данные свидетельствуют, что чем больше величина соотношения IL6/IL-10 и IL8/IL-10, тем более тяжелым является течение воспалительного процесса. Коэффициент соотношения  $INF\gamma$ /IL-10 при остром бронхолите был в 3,74 раза выше по сравнению со здоровыми, что свидетельствовало о преимущественной направленности иммунного ответа по гуморальному типу, менее эффективному при вирусных инфекциях, с чем обычно связано тяжелое течение заболевания.

Результаты исследования показали, что патологический уровень интерлейкинов соответствовал тяжести острого бронхолита, определенного с помощью шкалы ESBA, так патологические уровни IL-4, IL-6, IL-8 и TNF  $\alpha$  имели зависимость от степени тяжести острого бронхолита, и нарастали соответственно тяжести процесса.

Данная активация провоспалительных интерлейкинов в зависимости от степени тяжести, сопровождалась увеличением активности противовоспалительных цитокинов IL-10, при легкой степени тяжести острого бронхолита, имея тенденцию к истощению противовоспалительных механизмов соответственно тяжести воспалительного процесса, аналогичная картина наблюдалась в отношении продукции IFN $\gamma$ , что свидетельствовало о сбое иммунного противовоспалительного ответа при тяжелом течении острого бронхолита и позволяло прогнозировать вероятность развития осложнений.

Уровень соотношений про и противовоспалительных интерлейкинов повышался в зависимости от степени тяжести острого бронхолита, и был наиболее выражен при тяжелой степени острого бронхолита. Так, соотношение IL4/IL10 у детей с острым бронхолитом тяжелой степени превысило данные детей с легкой степенью тяжести острого бронхолита в 9,5 раз, отношение IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз, а показатели детей со средней степенью тяжести IL4/IL10 в 8 раз, IL6/IL10 в 13,7 раз, IL8/IL10 в 16,1 раз. Наибольшая разница между средней степенью тяжести и тяжелой степенью наблюдалась в отношении соотношения IL6/IL-10 и IL8/IL-10. Полученные данные свидетельствовали о значительной тяжести воспалительного процесса у детей с тяжелой формой острого бронхолита.

У 21,2% (20) детей наблюдались бактериальные осложнения в виде пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и острым энтероколитом данные факты были подтверждены высоким уровнем СРБ и соответствующими клинико, лабораторно-инструментальными исследованиями. У детей данной группы уровень про и противовоспалительных интерлейкинов имел наибольшие статистически различимые значения по отношению к детям с отсутствием бактериальных осложнений.

У 29,7% (28) детей имели отягощенный аллергологический анамнез и сопутствующую аллергическую патологию, показатели про и противовоспалительных интерлейкинов у детей данной категории были достоверно изменены по сравнению с детьми, у которых отягощенного аллергологического анамнеза выявлено не было. Особенностью данного исследования явилось то, что у детей с атопией уровень IL-4 был наибольшим ( $p < 0,0001$ ), что еще раз характеризует данный интерлейкин как основной в развитии аллергической патологии.

При изучении влияния вида возбудителя на уровень интерлейкинов, выявлено, что уровень IL-4 имел достоверно большие значения при респираторно-синцитиальной инфекции, ее сочетании с другими вирусными инфекциями как аденовирус, парагрипп, риновирус ( $p < 0,0001$ ), а также сочетании РС вируса с микроплазменной ( $p < 0,0001$ ) и РС вируса с хламидийной инфекцией ( $p < 0,0001$ ). Подобная закономерность наблюдалась и в отношении основных интерлейкинов воспалительного процесса IL6 и IL8.

При катamnестическом исследовании дети были разделены на II подгруппы: I подгруппа – 38 детей с повторными эпизодами острых респираторных заболеваний (ОРЗ), которые характеризовались острыми респираторными заболеваниями верхних дыхательных путей (ЗВДП), а также острым обструктивным бронхитом (ООб), и расценены, как часто болеющие дети или дети с рекуррентными заболеваниями дыхательных путей; II группа - 47 детей, у которых отмечались эпизодические случаи ОРЗ.

После первичного эпизода острого бронхолита, частота повторных рекуррентных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей составила 40,4% (от 94 обследованных при первичном наблюдении детей с острым бронхолитом). При этом эпизоды ОРЗ 3-4 раза в год наблюдались как в I подгруппе (7,9%), так и во второй подгруппе - 17,0%. Включение детей в I подгруппу с подобной частотой послужило частота наблюдения повторного ООб (7,9%;  $\chi^2 = 0,320$ ,  $p = 0,212$ ), что согласно критериям предложенным Самсыгиной Г.А., 2016, повторяясь 3 и более раз в год у детей раннего возраста позволяет относить его к частым заболеваниям ( $\chi^2 = 1,553$ ,  $p = 0,213$ ).

Результаты сравнительной характеристики факторов риска повторного рецидивирования ООБ, показали, что важным фактором риска являлся возраст первичного дебюта острого бронхолита 1,5-2 месяца жизни, что составило 1/3 всех случаев – 31,6% (6,4% во II подгруппе,  $\chi^2=9,179$ ,  $p=0,003$ ); тяжелое течение перенесенного острого бронхолита по шкале тяжести состояния ESBA 47,4% ( $\chi^2=3,523$ ,  $p=0,061$ ), этиологический фактор первичного дебюта острого бронхолита РС вирус + другие вирусы 28,9% ( $\chi^2=7,776$ ,  $p=0,006$ ).

Перинатальными факторами риска, способствующими развитию рецидива ООБ явились: тяжелая анемия матери во время настоящей беременности 34,2% (RR=1,690); хроническая внутриутробная гипоксия плода, в том числе фетоплацентарная недостаточность 26,3% (RR=2,403).

Преждевременные роды, приводящие к рождению детей с незрелостью и недостаточно развитыми функциональными возможностями тканей и органов, встречались с достоверной большей разницей -39,47% против 19,1% RR=1,658) в группе с повторной заболеваемостью ОРЗ по сравнению со II подгруппой. Достоверное значение имела более высокая частота встречаемости хронических очагов инфекций у матерей детей с повторной заболеваемостью ООБ в виде хронического тонзиллита, фарингита, ринита, (55,2% против 17,0%, RR=2,385).

Медико-биологические факторы риска включали в себя наличие случаев пассивного курения в семьях 55,2% против 23,4% во II подгруппе (RR=2,046).

Важными факторами риска являлись низкая масса тела при рождении 63,1% против 23,4% во II подгруппе (RR=2,449). Анемия различной степени 81,6% против 31,9% во II подгруппе (RR=3,775).

Такая сопутствующая патология как атопический дерматит, отмечался у 1/3 детей I подгруппы (28,9% против 2,1% во II подгруппе), т.е. шанс наблюдать данное сопутствующее заболевание у детей, часто болеющих ОРЗ было в 18,741 раз больше чем в группе с эпизодическими заболеваниями (RR=2,478). Такая же тенденция отмечалась в отношении пищевой аллергии (21,0% против 2,1%), следует отметить, что данная патология зачастую сочеталась с атопическим дерматитом (или являлась одной из причин его возникновения) (RR=2,252).

Одним из главных факторов риска повторной заболеваемости явилось малая продолжительность грудного вскармливания или его отсутствие, т.е. дети находились на искусственном вскармливании. Так, у детей с частой

заболеваемостью данный фактор риска встречался у 81,6% детей при 10,6% у детей II подгруппы (RR=6,028).

Наследственная предрасположенность к заболеваниям бронхолегочной системы у всех детей с повторной заболеваемостью была достоверно высокой по отношению к II подгруппе. При этом наибольший шанс встретить такое заболевание как поллинозы у родственников I степени родства наблюдалось с шансом 18,741 раз чаще в группе часто болеющих -28,9% против 4,2% во второй подгруппе (RR=6,028). Также почти с одинаковой частотой встречались такие факторы риска как бронхиальная астма у родственников I степени родства (RR=2,173) и пищевая и лекарственная аллергия (RR=2,088). ХОБЛ у родственников I степени родства имели 13,2% детей I подгруппы, при отсутствии подобных заболеваний во II подгруппе (RR=2,424).

Для определения вклада уровня интерлейкинов и их соотношений в качестве диагностического теста, в целях их дальнейшего применения в шкале по стратификации факторов риска развития повторных бронхообструктивных состояния при остром бронхоолите, нами был проведен ROC-анализ, с построением ROC-кривой. При анализе ROC-кривых с численным значением клинической значимости показателя AUC между группами с повторными случаями ОРЗ и ООБ и эпизодическими случаями ОРЗ, показали различные пороговые значения интерлейкинов с достаточно высокой специфичностью и чувствительностью, что позволяло диагностировать и прогнозировать развитие повторного бронхообструктивного синдром у детей I подгруппы.

Полученные данные являются свидетельством того, что диагностическую ценность в прогнозе развития повторной заболеваемости бронхообструктивным синдромом у детей перенесших острый бронхоолит имеют: IL-4 ( $\geq 1,035$  ng/ml,  $S_e$  - 78,9% и  $S_p$  72,3%; AUC=0,775).

Достаточной диагностической ценностью обладали определение порогового значения IL-6, при значимости  $\geq 41,75$  ng/ml, при этом  $S_e$  - 81,6% и  $S_p$  61,7%, (AUC=0,726); IL-8, пороговая значимость  $\geq 59,25$ ,  $S_e$  - 86,8% и  $S_p$  63,8%; (AUC=0,772); TNF  $\alpha$  пороговая значимость  $\geq 41,4500$  ng/ml, при  $S_e$  - 62,2% и  $S_p$  85,1%; (AUC=0,773). Диагностический пороговый уровень IgE имел умеренную  $S_e$  - 65,8% и  $S_p$  66,0%; при пороговом диагностическом уровне AUC-ROC (AUC=0,674);

ROC-анализ в отношении IL-10 и INF $\gamma$  показала низкую чувствительность и абсолютную специфичность, при этом AUC-ROC составил показатель ниже 0,5,

что свидетельствует об отсутствии диагностической ценности данных показателей в прогнозировании развития повторных бронхообструктивных состояний у детей, перенесших острый бронхит.

В исследовании AUC-ROC соотношений провоспалительных интерлейкинов к противовоспалительным интерлейкинам у детей с повторной заболеваемостью площадь кривой AUC достигла достаточных диагностических значений в отношении IL-4/ IL-10, IL-6/ IL-10 и IL-8/ IL-10.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, нами выявлено, что основными региональными факторами риска развития острого бронхита у детей являются тяжелая анемия (RR=1,495) и хронические очаги инфекции у матери (RR=1,637), хроническая внутриутробная гипоксия плода (RR=1,402), рождение с низкой массой тела (RR=1,572), дебют острого бронхита до 3х месяцев (RR=1,304), 5 человек и более в семье (RR=1,528), отягощённая наследственность по бронхиальной астме (RR=1,598) и хроническая обструктивная болезнь легких (RR=1,591).

Установлено достоверное увеличение уровня IL-4, IL-6, IL-8 и снижение уровня IL-10 у детей с тяжелой степенью бронхита, при этом повышение уровня IL-6 и IL-8 характеризовало интенсивный воспалительный процесс, сочетание повышения IL-4 и IgE аллергический компонент заболевания, снижение INF  $\gamma$  - истощение интерферонового статуса.

Наряду с определением оптимального диагностического уровня показателей интерлейкинов (IL-4, IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ ) необходимо определять соотношения провоспалительных интерлейкинов к противовоспалительным (IL4/IL10, IL6/ IL10, IL8/IL10), что наиболее полно отражает состояние воспалительного процесса и может быть использовано в качестве критерия определения степени тяжести и прогноза развития БОС при остром бронхите.

Рекомендуется использование диагностической шкалы по стратификации факторов риска развития повторных БОС после перенесенного острого бронхита для объективизации и дальнейшего

расчета прогноза развития БОС, с последующим выбором персонифицированной тактики введения профилактических и терапевтических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева О.И., Головачева Е.Г., Осидак Л.В., Тимонина В.С., Гончар В.В., Образцова Е.В., Дондурей Е.А., Гончарова Е.С., Симбирцев А. С., Лиознов Д. А. Показатели цитокинового статуса у детей с ОРВИ на фоне терапии интраназальными препаратами интерферона. Детские инфекции 2021;20(4) – С.6-12.
2. Баральди Е., Занконато С., Карраро С. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств. Лечащий врач. 2011, 6: 36-42.

3. Баранов А.А., Иванов Д.О., Алямовская Г.А., и др. Паливизумаб: четыре сезона в России // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2014. — Т.69. — №7-8. — С. 54–68. doi: 10.15690/vramn.v69i7-8.1110.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко.К. и др. Острый бронхиолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (4): 441–446.
5. Баранова И.П., Малова И.А., Баранова Н.И. Спонтанный и индуцированный  $\gamma$ - интерферон у больных гриппом и респираторно-синцитиальной инфекцией. Медицинские науки. Клиническая медицина, № 2, 2017- С. 42-53.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Давыдова И.В., Бакрадзе М.Д., Куличенко Т.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С., Артёмова И.В. Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом. Педиатрическая фармакология. 2019; 16 (6): 339–348. doi: 10.15690/pf.v16i6.2071
7. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит у детей. Детские инфекции -.2014.-№2. –С.24-28.
8. Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Прогнозирование тяжести вирусного бронхиолита у детей. Acta Biomedica Scientifica, 2022, Vol. 7, N 3.-С.98-109.
9. Геппе Н. А., Розина Н. Н., Волков И. К., Мизерницкий Ю. Л. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей //Практическая медицина. – 2010. – №. 45. – С. 93-97.
10. Делягин В.М. Острый бронхиолит у детей. Медицинский совет. 2013.-№3.- С. 64-69.
11. Зинина Е.П. Прогностическое значение цитокинового профиля плазмы крови и трахеобронхиального аспирата у нейрореанимационных больных с вентилятор- ассоциированной пневмонией. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2023.с 154.

12. Камалтынова Е.М.1, Деев И.А.1, Федорова О.С.1, Николаева Н.В.1, 2, Полевщикова М.И. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста //Бюллетень сибирской медицины. -2018. 17 (2). -С.143–155.
13. Катилов А.В., Валиулис А. Острый бронхиолит: принципы диагностики и терапии. Дитячий лікар.3(72) -2020.
14. Каримова Н.И. Роль полиморфизма гена СС16 (А38G) в развитии хронических заболеваний нижних дыхательных путей у детей. // Журнал теоретической и клинической медицины» 2023 - №5. – С. 27-30
15. Краснова Е.И., Карпович Г. С., Васюнин А. В., Панасенко Л. М., Ениватова Л. И., Михайленко М. А., Марамыгин Д. С., Дегтярев А. И. Клинико-этиологические особенности острого бронхиолита у детей в Новосибирске. Лечащий врач. – 2021.- № 1. –С.11-15.
16. Кршеминская И.В., Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения. Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва-2016
17. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Дегтярева Е.А. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения. Неонатология. 2016; 2:67–80.
18. Кршеминская И.В., Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Тигай Ж.Г., Дегтярева Е.А., Колтунов И.Е.. Клинико-эпидемиологические особенности и профилактика нозокомиального бронхиолита РСВ-этиологии у детей групп риска тяжелого течения. Педиатрия. 2017.- Том 96.-№1.- с.50-57.
19. Курмашева Е.И. Персонафицированная диагностика заболеваний органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, и стратификация риска нежелательных исходов. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Омск – 2021.- 167.
20. Ларина Т.Ю., Прогнозирование течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Автореферат

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Астрахань – 2022. – с.24.

21. Лебедеко А.А. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей / А.А. Лебедеко, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина // Пульмонология. – 2018. – №28(1). – С. 7-12.

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

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

24. Лим М. В., Иршодзода А. Д., Хатамова К. В. The role of microclimate in children with recurrent obstructive bronchitis //Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 3.

25. Майданник В.Г., Емчинская Е.А. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиолита у детей с позиции доказательной медицины. Практическая медицина. 2013.-Том 74.-№5.-с.7-16.

26. Малахов А.Б., Анджель А.Е., Озерская И.В., Коваленко И.В., Горев В.В., Колосова Н.Г., Соколина И.А. Современные подходы к диагностике и лечению острого бронхиолита у детей раннего возраста. Лечебное дело 4.-2020.- С.54-59. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12271.

27. Малахов А.Б., Анджель А.Е., Бережанский П.В., Елагина В.И., Горев В.В., Горбунов А.В. Седова А.Ю. Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхиолитом (предварительные данные). Доктор. Ру. 2021; 20(10): 12–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17.

28. Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Генетический полиморфизм секретоглобина SCGB1A1 и развитие легочной патологии у детей. Клиническая педиатрия №1 (52);2014; -С.27-31.

29. Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Противовоспалительный фактор слизистых слизистых – секретоглобин SCGB1A1// 2015;25(4):492-496.
30. Малова И. А., Баранова И. П. Метапневмовирусная и бокавирусная инфекция у госпитализированных больных в эпидсезоны 2011–2014 гг. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2015; 2 (34): 81–92.
31. Национальный клинический протокол по диагностике и тактике ведения детей с острым бронхолитом. Ташкент 2021.
32. Овсянников Д.Ю., Дегтярёв Д.Н., Рюмина И.И., Кршеминская И.В., Орловская И.В.. Нозокомиальный респираторносинцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей: особенности течения, лечение и профилактика в реальной клинической практике//ВЕСТНИК РАМН -2013.- № 11.-С.54-59.
33. Овсянников Д.Ю., Дегтярев Д.Н., Корсунский А.А. и др. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей в клинической практике. Педиатрия, 2014, 93(3): 34-40.
34. Овсянников Д. Ю., Дегтярев Д. Н., Кршеминская И. В., Макарова Л. М., Овсянникова М. А., Цилинская О. В., Турина И. Е., Малютина Л. В., Пугачева Т. А., Черкасова С. В., Петрук Н. И., Болибок А. М., Корсунский А. А., Инфекции нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальной вирусной этиологии у недоношенных детей и детей с бронхолегочной дисплазией// Детские инфекции.- 2015.- №3. –С.5-10.
35. Овсянников Д.Ю, Болибок А.М., Халед М., Кравчук Д.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. Трудный пациент №1–2, Том-15.- 2017.-С.43-51.
36. Пикуза О.И., Ризванова Ф.Ф., Е.В. Генералова Е.В., Кравцова О.А. Полиморфизм генов про- и противовоспалительных цитокинов и острый бронхит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; 62:(5).- С.136-138.

37. Попов А.Ф., Симакова А.И., Дмитренко К.А., Щелканов М.Ю. Динамика цитокинов (IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ , IL-18, TNF $\alpha$ ) при лечении среднетяжелого гриппа А (H1N1) pdm09 (2013—2016 гг.) осельтамивиром (Тамифлю) и умифеновиром (Арбидол) в монотерапии и в сочетании с Кагоцелом терапевтический архив 10, 2017.- С.66-70.
38. Потапова Н.Л., Марковская А.И. Анализ вариантов противовоспалительной терапии облитерирующего бронхоолита у детей. Доктор.Ру. 2023;22(3):40–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-40-44.
39. Правада Н.С., Серёгина В.А., Будрицкий А.М., Янченко В.В. Значение системы гамма-интерферона и туберкулинсвязывающих моноцитов у пациентов с распространенными формами туберкулеза легких. Научно-практический рецензируемый журнал «Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики» 2018 г., № 2 - С. 64-69.
40. Савенкова М.С., Караштина О.В., Шабат М.Б., Красева Г.Н., Абрамова Н.А., Красева Т.Е. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей. Детские инфекции 2016.-№2;- С.45-51.
41. Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети»// Педиатрия 2016 – (том 95) № 4 – с. 209-215.
42. Селиверстова Е.Н., Башкина О.А., Стройкова Т.Р., Сергиенко Д.Ф., Аверина И.А. Ассоциация полиморфизма гена сс16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей. аллергия. дерматология. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 2. С. 183—190. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-183-190
43. Селиверстова Е.Н. Клинико-прогностическое значение модификации гена СС16 и ИЛ-4 при бронхообструктивном синдроме у детей. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Астрахань 2019.
44. Смирнов И. Е., Митюшин И. Л., Кучеренко А. Г., Бакрадзе М. Д. Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей Российский педиатрический журнал № 4, 2014,.- С.14-19.

45. Сухорукова Д.Н., Кузнецова Т.А. Лечение острого бронхиолита у детей в условиях педиатрического участка//Российский педиатрический журнал. -2017.-20(6).-С. 329-333. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-329-333>.
46. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство. Новое изд., доп. — М.: ПедиатрЪ, 2015. — 396 с.
47. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилев Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. Медицинская иммунология 2019, Т. 21, № 1, - С. 89-98
48. Туракулова Н., Азизова Н. Факторы риска и эпидемиология острого и рецидивного обструктивного бронхита у детей. Международный журнал научной педиатрии, том 2. №3. -2023. -С.105–109. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2023-2-3-105-109>
49. Турьянская А. И. Система интерлейкина -17 у детей с аллергическими заболеваниями Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Владивосток – 2021.с 23.
50. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А., Бычкова С.В., Занина Е.В., Чарипова Б.Т. Про- и противовоспалительные медиаторы у новорожденных с перинатальной патологией. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2, 2014. - С. 66-70.
51. Шавази Н.М. и др. Возможности небулайзерной терапии бронхообструктивного синдрома у детей // Вестник врача, 2017. С. 35.
52. Шавази Н.М., Лим М.В. Острый бронхиолит у детей. Современное представление (обзор литературы) //Проблемы биологии и медицины.- 2016.- № (87).-С. 173-176. (14.00.00 - №19).
53. Шавази Н.М., Лим М.В., Тамбриазов М.Ф. Генеалогические аспекты острого обструктивного бронхита у детей // Вестник врача, 2017. С. 39.
54. Шавази Н.М., Алланазаров А.Б., Атаева М.С., Гайбуллаев Ж.Ш. Клинико-иммунологические особенности бронхообструктивного синдрома у

детей раннего и дошкольного возраста// Проблемы биологии и медицины. - 2022. №1. Том. 134. - С. 89-92. DOI: <http://doi.org/>

55. Шавази Н. М. и др. Состояние цитокинового профиля у часто болеющих детей при обструктивном бронхит //Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. – 2023. – Т. 4. – №. 3.

56. Шамсиев, Ф., Туракулова, Х. (2023). Клинические и иммунологические особенности бронхообструктивного синдрома у детей. Международный журнал научной педиатрии, 2(5), 22–26. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2023-5-22-26>.

57. Шамсиев Ф. М., Муратова К. Р. Современные способы диагностики обструктивного бронхита у детей //Science and innovation. – 2024. – Т. 3. – №. Special Issue 44. – С. 183-187.

58. Шарипова Н. П., Шамсиев Ф. М. Фенотипические особенности клинико-иммунологических критериев бронхообструктивного синдрома у детей //Science and innovation. – 2024. – Т. 3. – №. Special Issue 44. – С. 194-198.

59. Шарипова О. А., Бахранов Ш.С., Хамидов Ф.О. Role of T-31C polymorphism of IL-1 $\beta$  gene in recurrent bronchitis in children // International scientific review. 2021. №LXXIX. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/role-of-t-31c-polymorphism-of-il-1-gene-in-recurrent-bronchitis-in-children>

60. Шипилов М.В., Роль цитокинового статуса в диагностике и прогнозировании острых респираторных вирусных инфекций. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва-2017. С. 45

61. Шкарин В. В., Ковалишена О. В., Чаньшева Р. Ф. и др. Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-4-12.

62. Юлиш Е.И., Сорока Ю.А., Чернышева О.Е., О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста. Клиническая педиатрия 6 (41) 2012. –С.85-88.

63. [Akshita Soni](#), [S K Kabra](#), [Rakesh Lodha](#). Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Indian journal of pediatrics* 2023 Dec;90(12):1245-1253.doi: 10.1007/s12098-023-04613-w.
64. Almontashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med*. 2020 Dec 14;9(12):4039. doi: 10.3390/jcm9124039. PMID: 33327505; PMCID: PMC7764992.
65. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):e620–638. doi: 10.1542/peds.2014-1666.
66. Andrea T. Borchers & Christopher Chang & M. Eric Gershwin & Laurel J. Gershwin. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2013) 45:331–379 DOI 10.1007/s12016-013-8368-9.
67. Beatriz Sastre, María Luz García-García, Cristina Calvo, Inmaculada Casas, José Manuel Rodrigo-Muñoz, José Antonio Cañas, Inés Mora1 and Victoria del Pozo. Immune recovery following bronchiolitis is linked to a drop in cytokine and LTC4 levels. *International Pediatric Research Foundation*, -2019. doi: 10.1038/s41390-019-0606-2.
68. Bossuyt X, Moens L, Van Hoeyveld E, Jeurissen A, Bogaert G, Sauer K, Proesmans M, Raes M, DeBoeck K. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections. *Clinical Chemistry*. 2007; 53: 124–130
69. Carole Egron, André Labbé, Emmanuelle Rochette, Aurélien Mulliez, Alfred Bernard, Amat Flore. Urinary club cell protein 16 (CC16): Utility of its assay during acute bronchiolitis. *Pediatric Pulmonology*. 2019; P.1–6. DOI: 10.1002/ppul.24584.
70. Carroll, K.N.; Wu, P.; Gebretsadik, T.; Griffin, M.R.; Dupont, W.D.; Mitchel, E.F.; Hartert, T.V. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis

on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123, 1055–1061

71. Chen YJ, Lee WL, Wang CM, Chou HH. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: an updated meta-analysis. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(6):431–438. doi: 10.1016/j.pedneo.2013.09.013.

72. Chun Yi Lee, Chia Hsin Sung, Meng Che Wu, Yu Chuan Chang, Jih Chin Chang, Yu Ping Fang, Nancy M. Wang, Teh Ying Chou, Yu Jiun Chan. Clinical characteristics and differential cytokine expression in hospitalized Taiwanese children with respiratory syncytial virus and rhinovirus bronchiolitis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* Volume 56, Issue 2. -2023.- P.207-432

73. Conti P., Ronconi G., Caraffa A., et. al. Induction of Pro-Inflammatory Cytokines (IL-1 and IL-6) and Lung Inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-Inflammatory Strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020. 34:327-331. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171193/>).

74. Daniele De Luca, Lucilla Pezza, Laura Vivalda, Matteo Di Nardo, Margaux Lepointeur, Eugenio Baraldi, Marco Piastra, Walter Ricciardi, Giorgio Conti, and Maria Rosaria Gualano. *Critical care of severe bronchiolitis during shortage of ICU resources* *eClinical Medicine* 2024;69: 102450 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102450>

75. D’Elia R.V., Harrison K., Oyston P.C., et. al. Targeting the “Cytokine Storm” for Therapeutic Benefit. *Clin Vaccine Immunol*, 2013. 20:319–327. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592351/>).

76. Del Rosal, T.; García-García, M.L.; Calvo, C.; Gozalo, F.; Pozo, F.; Casas, I. Recurrent wheezing and asthma after bocavirus bronchiolitis. *Allergol. Immunopathol.* 2016, 44, 410–414.

77. Doan Q., Enarson P, Kissoon N, et al. Rapid viral diagnosis for acute febrile respiratory illness in children in the Emergency Department. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD006452. doi: 10.1002/14651858. CD006452. pub4.

78. Elber E., Midulla F. Paediatric Respiratory Medicine. ERS. Handbook. 1st Edition. 2013. P. 719.
79. Ellen Tufvesson, Henning Svensson, Jaro Ankerst, Leif Bjermer. Increase of club cell (Clara) protein (CC16) in plasma and urine after exercise challenge in asthmatics and healthy controls, and correlations to exhaled breath temperature and exhaled nitric oxide. *Respiratory Medicine* 107; 2013; 1675-1681.
80. Guidi C. et al. Management of Acute Bronchiolitis in Spoke Hospitals in Northern Italy: Analysis and Outcome. *Diseases*. 2024; 12(1):25. <https://doi.org/10.3390/diseases12010025>.
81. Henning Stenberg, Erik Wadelius, Subhabrata Moitra, Ida Åberg, Jaro Ankerst, Zuzana Diamant, Leif Bjermer & Ellen Tufvesson. Club cell protein (CC16) in plasma, bronchial brushes, BAL and urine following an inhaled allergen challenge in allergic asthmatics.: (2020) <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2017.1375559>
82. Isabel Cortegano et al. Age-dependent nasal immune responses in non-hospitalized bronchiolitis children. *Front Immunol*. 2022 Dec 6:13:1011607. doi: 10.3389/fimmu.2022.1011607. eCollection 2022
83. Kailey A. Remien, et al Admissions for Bronchiolitis at Children's Hospitals Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open*. 2023;6(10):e2339884. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.39884
84. Kam L Hon 1, Alexander K C Leung 2, Alex H C Wong 3, Amrita Dudi 1, Karen K Y Leung. Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2023;19(2):139-149. DOI: 10.2174/1573396318666220810161945
85. Kathryn E Oppenlander 1, Ariel A Chung 1, Dylan Clabaugh. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2023;108(1):52-57
86. Ku M.S., Sun H.L., Lu K.H., J.N. Sheu J.N., Lee H.S., Yang S.F., Lue K.H. The CC16 A38G polymorphism is associated with the development of asthma in children with allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2011. 41, 794–800 doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03679.x

87. Lu R., Yu X., Wang W., Duan X., Zhang L., Zhou W. et al. Characterization of human coronavirus etiology in Chinese adults with acute upper respiratory tract infection by real-time Rt-PCR assays. *PLoS ONE*. 2022; 7(6):e38638.
88. Maria E. Laucho-Contreras, Francesca Polverino, Yohannes Tesfaigzi, Bartolome R. Celli, Caroline A. Owen. Club Cell Protein 16 (CC16) Augmentation: A Potential Disease-modifying Approach for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Expert Opinion on Therapeutic Targets*; 2016; DOI: 10.1517/14728222.2016.1139084
89. Martinu T, Todd JL, Gelman AE, Guerra S, Palmer SM. Club Cell Secretory Protein in Lung Disease: Emerging Concepts and Potential Therapeutics. *Annual review of medicine*. 2023 Jan 27;74:427-441. doi: 10.1146/annurev-med-042921-123443
90. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S, Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020. 395:1033-1034. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)).
91. Memish Z. A., Alhakeem R., Stephens G.M. Sandi Arabica and the emergence of a novel coronavirus. *East. Mediterr. Health J*. 2013; 19 (1): 7–11.
92. Merad M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages, *Nat Rev Immunol*, 2020. 6:1-8. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201395/>).
93. Miller E. K., Bugna J., Libster R., Shepherd B. E., Scalzo P. M., Acosta P. L., Hijano D., Reynoso N., Batalle J. P., Coviello S., Klein M. I., Bauer G., Benitez A., Kleeberger S. R., Polack F. P. Human rhinoviruses in severe respiratory disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2012; 129: P.60.
94. Mustafaev I., Allahverdieva L., Bogdanova A., Immune response in chronic bronchiolitis obliterans in children. *Georgian Med News* 265/-2017.-C.66-70
95. Natsuko T., Satoshi K., Takeshi H., Akira I., Kaoruko Sh., Kenichi Sh., Noriharu Sh., Shau-Ku H., Nobuyuki H., Masaharu N. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-

onset asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 111 2013, P. 376-381.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2013.08.005>

96. Nelemans T., Kikkert M. Viral Innate Immune Evasion and the Pathogenesis of Emerging RNA Virus Infections. *Viruses*, 2019. 11:961.  
(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6832425/>).

97. Nie W., Xue C., Chen J. et al. Secretoglobin 1A member 1 (SCGB1A1) +38A/G polymorphism is associated with asthma risk: a meta analysis. *Gene*. 2013; 528 (2): 304–308.

98. Ramos Fernández JM, et al. Validación de una escala clínica de severidad de la bronquiolitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2013.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.020>

99. Ralston S.L., Lieberthal A.S., Meissner H.C, et al; American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5):e1474–1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742.

100. Remien KA, Amarin JZ, Horvat CM, Nofziger RA, Page-Goertz CK, Besunder JB, Potts BK, Forbes ML, Halasa N, Pelletier JH. Admissions for Bronchiolitis at Children's Hospitals Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2339884. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39884. PMID: 37883085; PMCID: PMC10603547.

101. Rasha El-Owaidy, Ghada A. Shousha, Heba M. Hamza, Neama M. lofty, Rana Z. Mohammad, Salma Badr, Elham Hossny. A study of club (Clara) cell protein (CC16) expression in a group of atopic asthmatic children. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol* 2022; 20(2); P.87-96.

102. Russell C.D., Unger S.A., Walton M. et. al. The Human Immune Response to Respiratory Syncytial Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*, 2017. 30:481-502. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355638/>).

103. [Sara Manti](#) et al. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023; 49: 19. doi: [10.1186/s13052-022-01392-6](https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6).

104. Sarah J.D. Nauwelaerts, Nina Van Goethem, Berta Tenas Urena, Koen De Cremer, Alfred Bernard, Nelly D. Saenen, Tim S. Nawrot, Nancy H.C. Roosens, Sigrid C.J. De Keersmaecker. Urinary CC16, a potential indicator of lung integrity and inflammation, increases in children after short-term exposure to PM2.5/PM10 and is driven by the CC16 38GG genotype. *Environmental Research* 212, 113272, 2022;P.-2-9.
105. Skinner D., Marro B.S., Lane T.E. Chemokine CXCL10 and Coronavirus-Induced Neurologic Disease. *Viral Immunol.* 2019. 32. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350065/>).
106. [Stuart R Dalziel](#), [Libby Haskell](#), [Sharon O'Brien](#), [Meredith L Borland](#), [Amy C Plint](#), [Franz E Babl](#), [Ed Oakley](#). Bronchiolitis. – 2022. Jul 30;400(10349):392-406. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01016-9.
107. Sultan Almuntashiri, Yin Zhu, Yohan Han, Xiaoyun Wang, Payaningal R. Somanath, Duo Zhang. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 4039; P.1-16. doi:10.3390/jcm9124039.
108. Tatochenko V., Uchaikin V., Gorelov A. et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq 2$  years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study // *Clin. Epidemiol.* 2010. Vol. 21, N 2. P. 221–227.
109. Tay M.Z., Poh C.M., Renia L. et. al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*, 2020. 28:1-12. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7187672/>).
110. Tereza Martinu, Jamie L. Todd, Andrew E. Gelman, Stefano Guerra, and Scott M. Palmer. Club Cell Secretory Protein in Lung Disease: Emerging Concepts and Potential Therapeutics. *Annual Review of Medicine*. Volume 74, 2023; P.427-441. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042921-123443>.
111. Turner M.D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014.1843:2563–2582. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167488914001967>).

112. Weaver L.K., Behrens E.M. Weathering the storm: Improving therapeutic interventions for cytokine storm syndromes by targeting disease pathogenesis. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2017. 3:33-48. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606329/>).

113. [Yaswanth Ala](#), [Mohammed Khalid Pasha](#), [Raja Narasimha Rao](#), [Prasanna Latha Komaravalli](#), [Parveen Jahan](#). Association of IFN- $\gamma$  : IL-10 Cytokine Ratio with Nonsegmental Vitiligo Pathogenesis. *Autoimmune Diseases Volume 2015*, Article ID 423490, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/423490>.

114. Yiu H.H., Graham A.L., Stengel R.F. Dynamics of a cytokine storm. *PLoS On.*, 2012. 7:e45027. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049677>).