

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК: 616-056.3/616.24-002+616.983-053.2-036

ТУРАЕВ ТЕЛМОН ТЕМИРОВИЧ

**СПОСОБ ПОДХОДА К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
РЕСПИРАТОРНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ**

(Монография)

14.00.36 – Allergologiya va immunologiya

Бухара – 2025

Автор: Тураев Телмон Темирович: Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, DSc. Доц.

Рецензенты:

1. **Ашурова Д.Т.** -доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней ТашПМИ
2. **Мухаммедова Ш.Т.**–доктор медицинских наук, заведующая кафедрой 2-педиатрии БухГосМИ



Тураев Телмон Темирович: Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сины, DSc. Доц. Т.Т.Тураевым опубликовано 48 печатных работ по результатам научных исследований, в том числе зарубежных, в республиканских журналах.

Разработаны 5 методические рекомендации и получено 4 свидетельства на программу для ЭВМ, внедренные в практику лечебно-профилактических учреждений .

Монография посвящены разработки методов дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний у детей раннего возраста, что имеет большое значение для органов здравоохранения при организации специализированной педиатрической службы. Предложенный метод позволяет ранней диагностики и профилактики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний у детей, что имеет важное практическое значение.

Монография является результатом многолетних научных исследований автора, результаты которых полезны в практическую деятельность педиатров, аллергологов, пульмонологов и ВОП, позволяет экономить с государственного бюджета 2 688 800 сум на одного больного в стационаре в диагностическом и лечебном процессе.

Данная монография предназначены для врачей общей практики, педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов, а также для бакалавров, магистров и клинических ординаторов медицинских ВУЗов.

Сфера деятельности: медицина

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	8
Г Л А В А I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	
1.1. Новые аспекты проблемы респираторных заболеваний и коинфекции в педиатрии.....	15
1.2. Проблемы ведения детей с аллергическими заболеваниями.....	19
1.3. Иммуноглобулин Е и цитокины в диагностике бронхо-легочной патологии у детей.....	27
Г Л А В А II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Клиническая характеристика и протокол исследования	39
2.2. Методы оценки иммунного статуса детей	47
2.2.1. Определение иммуноглобулина Е в крови	48
2.2.2. Определение цитокинов в сыворотке крови.....	49
2.3. Методы аллергодиагностики	51
2.4. Статистический метод исследования.....	53
2.4.1. Определение t-критерия Стьюдента.....	54
2.4.2. Оценка точного критерия Фишера.....	54
Г Л А В А III. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ	
3.1. Этиологическая структура респираторных заболеваний у детей...55	
3.2. Причинные факторы респираторной аллергии у детей.....	61
Г Л А В А IV. КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ У ДЕТЕЙ	
4.1. Характеристика клинических признаков респираторных аллергозов у	

детей с учетом возраста.....	66
4.2. Оценка лабораторных показателей при респираторных аллергозах у детей с учетом возраста	73
4.3. Цитокиновый профиль у детей с респираторными аллергозами...79	79
ГЛАВА V. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ	
5.1. Разработка алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учетом коинфекции.....	95
Социальная значимость.....	101
Экономическая эффективность.....	102
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACT- Asthma Control Test

ATS- Американское торакальное общества

EAACI- Европейской академии астмы и клинической аллергологии

ERS- Европейское респираторное общества

SpO₂ -сатурация кислорода

БА- бронхиальная астма

БОДММЦ- Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр

ВДП- верхние дыхательные пути

ВОЗ-Всемирная организация здравоохранения

ВОП-врач общей практики

ВП- внебольничная пневмония

ГБД- гиперреактивность бронхиального дерева

ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды

IL-интерлейкин

Ig - иммуноглобулин

ИФА- иммуноферментный анализ

ИФН γ - гамма-интерферон

КБФГ- Компьютерная бронхофонография

МИ - микоплазменная инфекция

МП- Микоплазменная пневмония

ОБО- острая бронхиальная обструкция

ООЛ- остаточный объем легких

ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ- объем форсированного выдоха

ПКТ- прокальцитонин

ПСВ- пиковую скорость выдоха

ПФМ- Пикфлоуметрия

ПЦР-полимеразно цепная реакция

РА- респираторные аллергозы

РМ- Респираторный микоплазмоз

РРИ- Рекуррентные респираторные инфекции

СПОН -синдром полиорганной недостаточности

ССВО– синдром системного воспалительного ответа

ФВД -функций внешнего дыхания

ФНО α - фактора некроза опухоли альфа

ФРТ- Функциональные респираторные тесты

ЦМВ- цитомегаловирус

ЦМВ-цитомегаловирус

ЮНИСЕФ- Детский Фонд Организации Объединенных Наций.

n - число обследованных детей

M - среднее значение признака

P - достоверность различия показателей

r - коэффициент корреляции

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В последние годы заболеваемость респираторными аллергиями и инфекционными заболеваниями дыхательных путей среди детей неуклонно растет и часто рецидивирует, что приводит к снижению качества жизни пациентов и инвалидности, что является одной из серьезных проблем системы здравоохранения. По данным эпидемиологических исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), "... пневмония является наиболее частой причиной детской смертности в мире, в частности, составляет 17,5% смертей детей в возрасте до 5 лет, и ежегодно умирает около 1,1 миллиона детей этой возрастной группы."

У детей аллергические заболевания относятся к наиболее распространенным заболеваниям. Медицинская и социальная проблема аллергических заболеваний связано с повышением за последний год частоты встречаемости и тяжелых течений данных заболеваний. Согласно результатам исследований различных авторов, по частоте распространенности аллергические болезни имеют довольно высокие показатели, которые в свою очередь зависят от критериев, используемых для диагностики, а также методов эпидемиологического исследования. Исходя из данных отечественных и зарубежных авторов, распространенность бронхиальной астмы (БА) колеблется от 0,2 до 8,1%. Согласно исследованиям ISAAC (Международное исследование астмы и аллергии у детей) симптоматическое проявления БА можно выявить от 1,0 до 30,8% случаев [2,с. 70-77; 66.с.433-445].

Частота встречаемости аллергического ринита (АР) и поллиноза в различных регионах достигает до 20%, а атопического дерматита и экземы до 4,2% [11,с. 68-73, 24].

Следует отметить, что АР считается одно из распространенных заболеваний человека, поражающее до 50% общей популяции Земного шара. АР встречается от 12 до 24% случаев от всего населения Российской

Федерации, а в мире более 600 млн случаев. Широкая распространенность, повсеместный рост, негативное влияние на качество жизни пациентов и затратность терапии определяют АР как медико-социальную и экономическую проблему [12, с.1204-1222].

В нашей стране распространенной аллергической патологией являются поллинозы, которая характеризуется динамикой роста заболеваемости за период 2007-2014 гг. на 10,4%. В 32-64% случаев БА, именно поллиноз предшествует развитию заболевания [1, 18, с77].

Частота распространенности БА в Республике Узбекистан составляет 4,6 на 1000 человек, и по данному показателю в мировом масштабе наша страна занимает 19-е место. Согласно результатам эпидемиологических исследований, за последнее десятилетие БА страдают от 4 до 10% (около 300 млн человек) населения земного. БА распространена в разной степени во всех странах мира, которая в основном зависит от таких факторов, как климатические условия, географическое расположение, растительный мир, загрязненность воздуха, урбанизация и уровень культуры населения [14].

В начале 2013 г. со стороны всемирных организаций, таких как ВОЗ и ЮНИСЕФ был разработан комплексный Глобальный план действий по профилактике пневмонии и диареи, а также борьбе с ними, так как во всем мире, от пневмонии умирают около 15% детей в возрасте до 5 лет [28, с 239-242].

На сегодняшний день, при развитии атипичных пневмоний особое внимание следует направить на особенности клинико-эпидемиологических характеристик. При условии, что *M. pneumoniae* становится все более распространенным возбудителем внебольничной пневмонии (ВП), возникает необходимость пересмотра как общих, так и частных вопросов эпидемиологического надзора и контроля ВП, которая в последующем требует усовершенствования лабораторных методов диагностики ВП, а вместе с тем и более глубокого изучения иммунологических и пато-генетических механизмов взаимодействия макро- и микроорганизмов [7].

В настоящее время имеется довольно большое количество атипичных респираторных патогенов, включая, помимо *M. pneumoniae*, *Legionella* spp, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Coxiella burnetti*, являющимся возбудителем Q-лихорадки, респираторные вирусы, в состав которых входят вирусы гриппа А и В, парагриппа 1, 2 и 3, Эпштейна–Барра, респираторный синцитиальный вирус, а также более редко встречающиеся микроорганизмы – возбудители туляремии (*Francisella tularensis*), лептоспироза (*Leptospira* spp.), хантавирусы [5, с 184-189]

Этиологическая значимость атипичных патогенов ВП в современной клинико-эпидемиологической обстановке значительно возросло. Следует отметить, что от 8 до 25% случаев возникновения данного заболевания связано с патогеном *Mycoplasma pneumoniae* [10, 27].

Согласно данным литературных источников, среди 100 заболевших острой респираторной инфекцией, пневмоний выявляется в 2% случаев [12, с 1204-1222].

Довольно во всех странах, одной из основных причин заболеваемости, госпитализации и смертности считается именно ВП (12. с 1204-1222., 28, с239-242).

При обследовании больных с пневмониями, имеющих атипичное течение патологического процесса, нереспираторные проявления, вместе с тем и при отсутствии эффекта от лечения антибиотиками необходимо подтвердить наличие респираторного микоплазмоза [5, с 184-189].

Поскольку они не специфичны, рентгенологические и клинические проявления пневмонии, вызванной атипичными и типичными возбудителями, могут меняться в зависимости от иммунного и физиологического состояния макроорганизма. В большинстве случаев были обнаружены сочетания «атипичных» и типичных возбудителей заболевания. Однако клиническое и прогностическое значение «множественной» этиологии ВП еще не определено. Иммунология является основным методом диагностики «атипичных» респираторных инфекций. Тем не менее, диагностические

критерии до сих пор не стандартизированы, а в лаборатории используются различные методы [3, 19, с.37-52].

На сегодняшний день в мире, ежегодно диагностируется от 10 до 12 случаев ВП на 1000 населения, а смертность при этом составляет от 50 до 60 случаев на каждые 100 тыс. населения [2. С.70-72].

От всего населения земного шара, частота летальных исходов колеблется от ВП колеблется в пределах от 5 до 9%. Прежде всего данные показатели зависят от отдельных категорий больных, так, к примеру у больных, нуждающихся в госпитализации, частота летальных исходов составляет до 21,9%, и до 46% в старших возрастных группах [14,].

Значительно повышенная частота летальных случаев от респираторных патологий в первую очередь связано с низким качеством клинической диагностики, которая в свою очередь обусловлена поздней госпитализацией и довольно тяжелым течением и состоянием пациентов [14, 33], с 144-150].

Довольно на низком уровне находятся этиологическая расшифровка и дифференциальная диагностика РА и АП.

Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на оптимизацию ранней диагностики, прогнозирования и ведения заболеваний органов дыхания, в том числе атипичной пневмонии и респираторных аллергозов, а также совершенствование лечебных мероприятий. В связи с этим определение изменений функции иммунной системы у детей с атипичной пневмонией, выявление факторов риска возникновения и развития атипичной пневмонии и респираторного аллергоза, повышение эффективности и качества медицинской помощи, оказываемой населению, создание эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации остаются приоритетными направлениями научных исследований. Наряду с этим, ранняя диагностика патологических состояний в детском возрасте, разработка алгоритма ведения и определение необходимых профилактических мер является одной из актуальных проблем, стоящих перед специалистами в данной области.

В нашей стране реализуются комплексные программные мероприятия, направленные на социальную защиту населения и совершенствование системы здравоохранения, в том числе профилактику, раннюю диагностику и снижение осложнений респираторных заболеваний у детей. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетными направлениями Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, при поднятии уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень определены такие задачи, как "...повышение качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе..." Исходя из этого, особое значение приобретает повышение качества медицинского обслуживания населения на новый уровень, создание здоровой среды, особенно раннее выявление аллергических заболеваний у детей в виде респираторных аллергозов, атипичной пневмонии, снижение уровня заболеваемости. Данная монография в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года "О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы"¹ и № УП-6610 от 12 ноября 2020 года "О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ," Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года "О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы" и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 года "О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике," а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по оптимизации методов диагностики и лечения детских респираторных аллергозов и атипичных пневмоний, в том числе по

следующим приоритетным направлениям: выявление особенностей клинико-иммунологического течения атипичных пневмоний, определение наличия наследственной предрасположенности к респираторным аллергиям у детей, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболевания; определение связи количества лейкотриенов с другими маркерами при аллергической патологии, оценка состояния показателей аллергологических маркеров и цитокинов при респираторных аллергиях; совершенствование методов ранней диагностики и лечения атипичных пневмоний, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания.

Степень изученности проблемы. Обструктивные состояния у детей чаще регистрируются на фоне респираторной вирусной инфекции. Большинство обструктивных форм бронхита связаны с вирусом РС, парагриппозной инфекцией. В последнее десятилетие большинство обструктивных форм атипичного бронхита связаны с инфекцией вируса РС, параинфлуензой. В последнее десятилетие активно изучается роль атипичных внутриклеточных патогенов (микоплазмы, хламидии) в развитии обострения респираторных аллергий [18.с104-112].

Микоплазмы и хламидии являются распространенными патогенами атипичной пневмонии у детей. у больных респираторными аллергиями при нарушении дренирующей функции бронхов возникают благоприятные условия для постоянной колонизации микробиотой бронхиального дерева и создаются возможности для избирательного размножения определенных микроорганизмов [75. с193-200].

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными заболеваниями, составляя более 90% всех инфекционных заболеваний. Ранние проявления ОРИ у наиболее уязвимых детей, особенно новорожденных и детей раннего возраста, а также часто рецидивирующие вирусные инфекции дыхательных путей способствуют развитию пневмонии, бронхита и бронхиальной обструкции, которые в дальнейшем могут привести

к формированию бронхиальной астмы. Известно, что патогены респираторных инфекций играют важную роль в сенсibilизации организма и являются провокационным фактором развития острой аллергической патологии [Букина Е.В. 2021].

Аллергия как преморбидный фон часто определяет особенности течения респираторной инфекции и повышает риск аллергических реакций на дополнительно применяемые препараты [29,с.44-51]. Среди детей с аллергическими заболеваниями наблюдается тенденция к увеличению числа больных с сочетанной формой респираторной (бронхеальная астма) и кожной аллергии (атопический дерматит). В связи с этим, выявление патогенетических аспектов на основе корреляционной связи с иммунологическими и аллергологическими маркерами в развитии этих заболеваний является актуальной проблемой на сегодняшний день.

На сегодняшний день во всем мире проводится ряд научных исследований по оптимизации методов диагностики и лечения детских респираторных аллергозов и атипичных пневмоний, в том числе по следующим приоритетным направлениям: выявление особенностей клинко-иммунологического течения атипичных пневмоний, определение наличия наследственной предрасположенности к респираторным аллергозам у детей, определение биохимических и иммунологических маркеров в диагностике заболевания; определение связи количества лейкотриенов с другими маркерами при аллергической патологии, оценка состояния показателей аллергологических маркеров и цитокинов при респираторных аллергозах; совершенствование методов ранней диагностики и лечения атипичных пневмоний, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)

§1.1. Новые аспекты проблемы респираторных заболеваний и коинфекции в педиатрии

Тяжелые респираторные вирусные инфекции представляют собой глобальную проблему здравоохранения и серьезную угрозу для систем здравоохранения, поскольку они часто требуют госпитализации, например, во время ежегодных вспышек вируса гриппа А (IAV) или пандемии Covid-19. Острые инфекционные эпизоды легких обычно связаны с чрезмерным воспалением легких, повреждением и ненормальным восстановлением тканей, что может привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС), пневмонии и смерти. Расшифровка механизмов, вызывающих надлежащую регенерацию легких и восстановление хозяина после вирусного поражения легких, срочно необходима для улучшения клинического ведения и расширения терапевтических возможностей [9; 8.; 47.; 51. С.1305-1312].

Кoineкции и суперинфекции широко распространены при респираторных вирусных инфекциях. По данным лабораторных и клинико-эпидемиологических исследований, вторичные бактериальные коинеции могут значительно повышать уровень смертности среди инфицированных пациентов. К примеру, связанные с гриппом бактериальные коинеции способствуют тяжелому течению заболевания и высокому уровню смертности во время эпидемий и сезонных вспышек гриппа. Некоторые виды бактерий, связанные с вирусами гриппа, включают *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* [7. с 177-181; 9. с 134-137; 49].

В последнее время была идентифицирована новая группа респираторных вирусов, таких как коронавирус человека (HCoV), NL63, человеческий бокавирус, вирусы гриппа типа H1N1 и H5N1, вирус атипичной

пневмонии, коронавирус, связанный с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) и COVID-19. Были идентифицированы атипичные бактериальные патогены, вызывающие поражения дыхательных путей, такие как *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, вызывающие легкую, среднюю, или даже тяжелые формы острых респираторных инфекций [7. с16-22; 50.; 63].

Современные вакцины против респираторных вирусов, таких как грипп и SARS-CoV-2, обычно фокусируются на формировании ответов антител на вирусные белки. Однако, как хорошо известно из этих и других вирусов, вирусная эволюция может привести к появлению вариантов, которые избегают уже существующих антител, и это приводит к постоянной циркуляции в популяции, заражая как наивных, так и ранее иммунных хозяев. Вакцины на основе Т-клеток были предложены для решения проблемы вирусного иммунного ускользания. В отличие от эпитопов антител, вирусные эпитопы, распознаваемые Т-клетками памяти, часто сохраняются во всех штаммах респираторных вирусов и демонстрируют ограниченные исторические свидетельства приобретения мутаций ускользания из-за опосредованного Т-клетками иммунного давления. В частности, резидентные в тканях клетки памяти CD8 T (T_{RM}), локализованные в дыхательных путях, имеют решающее значение для оптимальной защиты, опосредованной Т-клетками, от респираторных вирусов из-за их расположения в месте проникновения и репликации вируса. После интраназальной инфекции или вакцинации T_{RM} устанавливаются по всему дыхательному тракту, включая носовую полость, трахею, дыхательные пути и паренхиму легких. Помимо ограничения репликации вируса и иммунопатологии, T_{RM} может предотвратить распространение установленной инфекции из верхних дыхательных путей в легкие, предотвращая тяжелое заболевание, которое может возникнуть в результате вирусной пневмонии. Однако, хотя фенотип, программы развития и защитные возможности T_{RM} дыхательных путей были описаны за последнее десятилетие, их способность защищать от естественной

вирусной инфекции, т. е. вируса, распространяющегося путем передачи от инфицированного хозяина, остается неизвестной во многом из-за ограничений в наших текущих модельных системах, особенно для респираторных инфекций [79,с. 283-289].

Энтеровирус D68 (EV-D68) в первую очередь поражает верхние дыхательные пути человека и в основном связан с легкими или умеренно тяжелыми симптомами верхних дыхательных путей, включая боль в горле, кашель, заложенность носа и лихорадку. Однако инфекции также могут быть связаны с инфекциями нижних дыхательных путей и тяжелыми неврологическими состояниями, такими как менингит, энцефалит или острый вялый миелит (ОВМ). Чаще всего заболевают дети в возрасте до 5 лет, которые подвергаются наибольшему риску развития тяжелого заболевания. Тем не менее, тяжелые формы EV-D68 также наблюдались у взрослых, особенно у пожилых людей, людей с ослабленным иммунитетом или с другими сопутствующими клиническими состояниями [41; 55,с.3-4].

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая претерпела значительные изменения в последние годы. Прежде всего, его стало легче диагностировать с помощью высоконадежных и быстро доступных подтверждающих тестов. Это привело к лучшему пониманию его эпидемиологии, и РСВ превратился из заболевания детской возрастной группы, тяжелого только у младенцев и детей с иммунодефицитом, в распространенное заболевание у людей всех возрастов, особенно важное для пациентов пожилого возраста или с иммунодефицитными заболеваниями. Недавние терапевтические и профилактические достижения, как с долгосрочными моноклональными антителами, так и с вакцинами, являются еще одной причиной для удовлетворения [75,с.3057-3076].

Респираторные заболевания (РЗ) представляют собой распространенную проблему общественного здравоохранения как в промышленно развитых, так и в развивающихся странах. Понимание патофизиологических механизмов,

лежащих в основе этих состояний, и разработка новых терапевтических стратегий имеют решающее значение для улучшения качества жизни затронутых пациентов. β 2-адренергический рецептор (β 2AR) и транзиторный рецепторный потенциал ваниллоида 1 (TRPV1) оба участвуют в физиологических реакциях в дыхательных путях. β 2AR участвует в бронходилатации, мукоцилиарном клиренсе и противовоспалительных эффектах, в то время как TRPV1 участвует в опосредовании боли и кашлевых рефлексов. При РЗ, таких как респираторные инфекции, астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз, концентрация и экспрессия этих рецепторов могут быть изменены, что приводит к значительным последствиям [65,с.460-469].

Последнее десятилетие исследований микробиома выявило его фундаментальную роль в системном иммунном и метаболическом гомеостазе. Микробиом играет важную роль во время беременности и в раннем возрасте, когда факторы образа жизни матери формируют иммунное развитие новорожденного. Грудное молоко дополнительно формирует колонизацию кишечника, поддерживая развитие толерантности к комменсальным бактериям и безвредным антигенам, одновременно предотвращая рост патогенов. Экологические микробные и образ жизни факторы, которые нарушают этот процесс, могут нарушить регуляцию иммунного гомеостаза, предрасполагая младенцев к атопическим заболеваниям и детской астме. В здоровом состоянии микробиом легких с низкой биомассой вместе с вдыхаемыми компонентами микробов окружающей среды устанавливает иммунологическую заданную точку, необходимую для поддержания легочной иммунной защиты. Однако при болезнях нарушения иммунологических и физиологических процессов позволяют верхним дыхательным путям действовать как резервуар патогенных бактерий, которые могут колонизировать больное легкое и вызывать сильное воспаление [73,с. 1595-1605].

1.2. Проблемы ведения детей с аллергическими заболеваниями

Распространенность аллергических заболеваний резко возросла среди детей за последние десятилетия. Эти состояния существенно влияют на качество жизни детей-аллергиков и их семей. Лактоферрин, многофункциональный гликопротеин, обнаруженный в различных биологических жидкостях, становится перспективным иммуномодулирующим средством, которое может потенциально облегчить аллергические заболевания у детей. Многогранные свойства лактоферрина делают его убедительным кандидатом для лечения этих состояний. Во-первых, лактоферрин проявляет мощную противовоспалительную и антиоксидантную активность, которая может смягчить хроническое воспаление, характерное для аллергических заболеваний. Во-вторых, его способность связывать железо может помочь регулировать баланс железа у детей-аллергиков, потенциально влияя на тяжесть их симптомов. Лактоферрин также демонстрирует антимикробные свойства, что делает его полезным для профилактики вторичных инфекций, часто связанных с респираторными аллергиями. Кроме того, его способность модулировать иммунный ответ и регулировать воспалительные пути предполагает его потенциал в качестве иммуно-балансирующего средства [58,с.1509-1521].

Респираторная аллергия часто начинается в детстве и чаще всего проявляется как аллергический ринит (верхние дыхательные пути) и/или астма (нижние дыхательные пути). Дети с аллергией верхних дыхательных путей часто страдают от сопутствующей астмы и других сопутствующих заболеваний, начиная от желудочно-кишечных расстройств до расстройств эмоционального/психического здоровья. Следовательно, бремя болезни является значительным и глубоко влияет на повседневную жизнь ребенка. Раннее выявление и надлежащее лечение важны для снижения бремени болезни, снижения риска прогрессирования болезни и дополнительных сопутствующих заболеваний, а также защиты будущего благополучия ребенка. Окно возможностей для остановки прогрессирования болезни может

открыться на ранних стадиях аллергического заболевания и подчеркивает важность ранней диагностики и лечения детей из группы риска [59].

За последние несколько десятилетий заболеваемость детскими аллергическими заболеваниями возросла во всем мире, и их влияние на пораженного ребенка выходит за рамки самой аллергии. Существуют доказательства связи между детскими аллергическими заболеваниями и развитием неврологических расстройств [82].

Аллергическая сенсibilизация обычно начинается в раннем возрасте и определяется сложным взаимодействием генетических и экологических факторов. Когда младенцы получают первоначальное воздействие аллергенов в младенчестве (и даже до рождения, в утробе матери), может начаться аллергическая сенсibilизация, что приводит к развитию аллергии [60.с 338].

Локальный аллергический ринит (ЛАР) определяется клинической историей, предполагающей аллергический ринит (АР), отрицательным результатом системного измерения IgE и положительным ответом на назальный аллергенный тест (НАТ). Термин местная респираторная аллергия включает ЛАР, местную аллергическую астму (положительный ответ на бронхиальный аллергенный тест) и двойной аллергический ринит, определяемый сосуществованием АР и ЛАР. ЛАР ухудшается по степени тяжести и наличию сопутствующих заболеваний с течением времени, и является независимой от АР нозологической единицей. Распространенность выше в странах Средиземноморья. Начало ЛАР происходит в детстве в 36% случаев. Физиопатологические признаки ЛАР включают: повышенное назальное эозинофильное воспаление, триптазу и эозинофильный катионный белок, а также наличие назального специфического IgE в выделениях 20-40% субъектов. Недавнее исследование продемонстрировало увеличение последовательной рекомбинации переключения класса на маркеры IgE в слизистой оболочке ЛАР с накоплением плазмобластов IgE+ CD38+. Более того, в периферической крови наблюдается повышенная экспрессия в В-клетках мукозальных хоуминг-рецепторов CXCR3+ и CXCR4 с накоплением

клеток Th9 и Th2. NAC является золотым стандартом в диагностике LAR. Измерение специфического IgE в назальных выделениях или тест активации базофилов по-прежнему не подходят для диагностики. Следует повышать осведомленность об этом заболевании среди различных специалистов, и NAC следует считать важным диагностическим инструментом в любой возрастной группе, включая детей [45,с.2011-2016].

Астма — описательное обозначение обструктивного воспалительного заболевания нижних дыхательных путей, проявляющегося симптомами, включая одышку, кашель, затрудненное дыхание и хрипы. С точки зрения клинициста симптомы астмы могут начаться в любом возрасте, хотя у большинства пациентов с астмой — независимо от возраста начала заболевания — в детстве, по-видимому, были проблемы с дыхательными путями. Поэтому возникновение астмы и связанные с ней патофизиологические процессы, скорее всего, происходят в раннем возрасте, что дополнительно подтверждается недавними исследованиями физиологии и механистики легких. В исследованиях ученые представляют самые современные обновления о роли генетики и эпигенетики, ранних вирусных и бактериальных инфекций, иммунного ответа и патофизиологии, а также образа жизни и воздействия окружающей среды на астму на протяжении всей жизни. Мы приходим к выводу, что ранние экологические воздействия на генетически уязвимых людей, вызывающие аномальные преаастматические реакции дыхательных путей, являются ключевыми событиями в начале астмы, и мы подчеркиваем гетерогенность заболевания в зависимости от возраста и потенциальную близорукость лечения всех пациентов с астмой с использованием одних и тех же методов лечения. Хотя в настоящее время нет вмешательств, которые могли бы изменить долгосрочные результаты, следует внедрить подход точной медицины для оптимизации лечения и адаптации последующего наблюдения для всех пациентов с астмой [67,с. 737-754].

Авторы утверждают, что сублингвальная методика АСИТ антиполлином наиболее безопасна и эффективна по проведенным клиническим

исследованиям. Рекомендуют применение антиполлина в АСИТ аллергического ринита, поллиноза и бронхиальной астмы [30. с 110-128].

Аллергия — часто встречающееся медицинское состояние. В Нидерландах примерно у 20% населения есть какая-либо форма респираторной аллергии из-за пыльцы и пылевых клещей. Распространенность аллергии на продукты питания, антибиотики, другие лекарства, контрастную жидкость и яд насекомых оценивается в 2% среди взрослого населения. Из-за этой большой и разнообразной группы триггеров аллергии весьма вероятно, что врачи, независимо от образования или медицинской специальности, столкнутся с вопросами, касающимися аллергии, в какой-то момент своей карьеры. Тяжесть аллергической реакции может быть разной, при этом анафилаксия является одной из самых тяжелых и потенциально опасных для жизни реакций (среди DRESS, SJS, TEN и острого FPIES). Аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит и пищевая аллергия, вызываются ненадлежащей инициацией иммунных реакций типа 2 на безобидные антигены окружающей среды. Заболеваемость аллергическими заболеваниями значительно возросла во всем мире за последние 3 десятилетия, что представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения в большинстве развитых стран. Эти заболевания поражают приблизительно 433 миллиона человек во всем мире, согласно оценкам информационного бюллетеня ВОЗ по астме. Факторы риска включают генетику, урбанизацию, избыточный вес или ожирение, воздействие аллергенов и раздражителей окружающей среды, а также события в раннем возрасте, включая низкую массу тела при рождении, недоношенность, инфекции и отсутствие воздействия микробных продуктов [20,; 16, с. 29-32; 39,с. 224–234; 81].

Аллергический ринит возникает, когда нарушение эпителиального барьера позволяет аллергенам проникать в слизистый эпителий носовых ходов, вызывая воспалительную реакцию Т-хелперов 2-го типа и выработку аллерген-специфического IgE. Аллергический ринит обычно проявляется

симптомами заложенности носа, ринореи, постназального дренажа, чихания и зуда глаз, носа и горла. В международном исследовании наиболее распространенными симптомами аллергического ринита были ринорея (90,38%) и заложенность носа (94,23%). Пациенты с неаллергическим ринитом в первую очередь жалуются на заложенность носа и постназальный дренаж, часто связанные с давлением в пазухах, заложенностью ушей, приглушенными звуками и болью, а также дисфункцией евстахиевой трубы, которая менее чувствительна к назальным кортикостероидам. У пациентов с сезонным аллергическим ринитом при физикальном обследовании обычно обнаруживаются отечные и бледные носовые раковины. Пациенты с круглогодичным аллергическим ринитом обычно имеют эритематозные и воспаленные носовые раковины с серозными выделениями, которые выглядят похожими на другие формы хронического ринита при физическом осмотре. Пациенты с неаллергическим ринитом имеют отрицательные результаты тестов на специфические аэроаллергены IgE. Интермиттирующий аллергический ринит определяется как симптомы, возникающие менее 4 последовательных дней/недели или менее 4 последовательных недель/года. Постоянный аллергический ринит определяется как симптомы, возникающие чаще, чем 4 последовательных дней/недели и в течение более 4 последовательных недель/года. Пациенты с аллергическим ринитом должны избегать провоцирующих аллергенов. Кроме того, терапия первой линии для легкого интермиттирующего или легкого персистирующего аллергического ринита может включать H₁-антигистаминный препарат второго поколения (например, цетиризин, фексофенадин, дезлоратадин, лоратадин) или интраназальный антигистаминный препарат (например, азеластин, олопатадин), тогда как пациентов с персистирующим умеренным или тяжелым аллергическим ринитом следует первоначально лечить интраназальным кортикостероидом (например, флутиказоном, триамцинолоном, будесонидом, мометазоном) либо отдельно, либо в сочетании с интраназальным антигистаминным препаратом. Напротив,

терапия первой линии для пациентов с неаллергическим ринитом состоит из интраназального антигистаминного препарата в качестве монотерапии или в сочетании с интраназальным кортикостероидом [25,с. 39–43; 43].

Основными симптомами аллергического ринита являются чихание, насморк, зуд в носу и заложенность носа, которые могут привести к другим системным состояниям. Проблема в том, что, хотя пациенты с легким или прерывистым ринитом хорошо знают о своих симптомах, пациенты с тяжелым или постоянным ринитом или их опекуны нередко не знают, что у них заложенность носа [70, с.17-25].

В недавнем исследовании была проанализирована связь между воспринимаемой заложенностью носа и объективной заложенностью носа, измеренной с помощью риноманометрии у детей с гипертрофией нижних носовых раковин или аденоидов, а также у здоровых детей. Результаты показали очень слабую корреляцию между воспринимаемой заложенностью носа родителем и результатами риноманометрии, но незначительную корреляцию между воспринимаемой заложенностью носа субъектом и результатами риноманометрии. Эти результаты свидетельствуют о том, что у детей с постоянной заложенностью носа степень заложенности носа может быть неточно оценена только путем опроса. Заложенность носа приводит к дыханию через рот, что может привести к нарушениям сна, таким как апноэ во сне, аномальный рост зубов и лица, заглатывание воздуха и другим симптомам, таким как хронический кашель, хрипы и одышка [57].

Сублингвальная методика АСИТ антиполлином наиболее безопасна и эффективна по проведенным клиническим исследованиям. Позитивное влияние АСИТ на течение сопровождалось повышением содержания секреторного IgA в 1-ой группе-на 10%,2-ая группа –на 16 %, понижением уровней IL-4 в 1-ой группе-на 5%,2-ая группа – на 7 %,IL-5 в 1-ой группе-и 2-ая группа –на 7,5% %. При сублингвально АСИТ системных аллергических реакций не наблюдалось: через 6 месяцев IgE общий снизился в 1-ой группе-на 17%,2-ая группа –на 18,5 % [30. с 110-128].

Аллергические заболевания, такие как астма, аллергический ринит и пищевая аллергия, вызываются ненадлежащей инициацией иммунных реакций типа 2 на безобидные антигены окружающей среды. Заболеваемость аллергическими заболеваниями значительно возросла во всем мире за последние 3 десятилетия, что представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения в большинстве развитых стран. Эти заболевания поражают приблизительно 433 миллиона человек во всем мире, согласно оценкам информационного бюллетеня ВОЗ по астме. Факторы риска включают генетику, урбанизацию, избыточный вес или ожирение, воздействие аллергенов и раздражителей окружающей среды, а также события в раннем возрасте, включая низкую массу тела при рождении, недоношенность, инфекции и отсутствие воздействия микробных продуктов [20, с. 308–322; 39, с. 224–234].

Аллергические бронхолегочные микозы представляют собой сложные легочные заболевания, вызванные иммунными реакциями против грибов, чаще всего *Aspergillus fumigatus*, которые колонизируют дыхательные пути пациентов с хроническими заболеваниями легких, чаще всего астмой или муковисцидозом (МВ). Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) может иногда возникать при отсутствии каких-либо предрасполагающих состояний и других хронических заболеваний легких, включая бронхоэктазы и ХОБЛ. Традиционно термин АБЛА используется, когда возбудителем является *A. fumigatus*. Напротив, аллергический бронхолегочный микоз (АБЛМ) представляет собой синдром, подобный АБЛА, вызываемый грибами, отличными от *A. fumigatus*. Среди аллергенов, связанных с астмой, ни один другой аллерген не вызывает такого интереса, как *A. fumigatus*, поскольку грибок растет в дыхательных путях. Кроме того, АБРА исключительно хорошо реагирует на определенную форму терапии. Соответственно, АБРА считается эндотипом астмы и излечимой чертой при муковисцидозе и немукковисцидозе бронхоэктатической болезни. Раннее выявление и лечение

АВРА имеет решающее значение для предотвращения прогрессирования бронхоэктатической болезни [3, 29, 33, с 144-150].

Иммунная система развивается последовательно через ряд скоординированных и синхронизированных событий, которые начинаются в эмбриональной жизни и продолжаются в течение раннего постнатального периода. Ранняя диета также влияет на восприимчивость к аллергическим заболеваниям из-за вклада диетических компонентов в модуляцию иммунной системы. Многие специфические диетические компоненты, такие как яйца, молоко, рыба и арахис, являются распространенными аллергенами. Потребление этих компонентов у младенцев может вызвать сильный иммунный ответ. Кроме того, диетические соединения из твердой пищи и их производные, такие как омега-3 ПНЖК, триптофан, уксусная кислота, витамин А, витамин D и пищевые волокна, могут регулировать иммунный гомеостаз посредством взаимодействия с различными рецепторами, включая рецепторы, связанные с G-белком, и ядерные рецепторы. Последние данные свидетельствуют о том, что раннее введение аллергенных продуктов может способствовать естественной толерантности к этим безобидным антигенам, тем самым предотвращая развитие аллергии в более позднем возрасте. В некоторых когортных исследованиях было обнаружено, что потребление рыбы в младенчестве отрицательно коррелирует с частотой аллергических заболеваний. Однако в других когортных исследованиях были получены противоречивые результаты. Результаты когортных исследований по этой теме часто трудно сравнивать из-за различий во времени введения прикорма, возрасте оценки результатов, а также типах и дозах потребления прикорма. На сегодняшний день не существует комплексных анализов влияния раннего питания на распространенность аллергических заболеваний в более позднем возрасте. Хотя существуют систематические обзоры прикорма и аллергических заболеваний, исследования, включенные в анализ, были опубликованы ≥ 5 лет назад [31, с.2329-2331].

1.3. Иммуноглобулин Е и цитокины в диагностике бронхолегочной патологии у детей

Респираторные заболевания (РЗ) — это состояния, поражающие легкие и дыхательные пути. РЗ представляют собой проблему для систем общественного здравоохранения в промышленно развитых и развивающихся странах из-за своей частоты и экономического бремени. В 2019 году хронические РЗ поразили 454,6 миллиона человек и стали третьей основной причиной смертности в мире. Астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) являются основными виновниками хронических РЗ, и многочисленные факторы риска (например, курение, загрязнение воздуха и высокий индекс массы тела) связаны с этими состояниями.

РЗ затрагивают несколько клеточных структур, от эпителиальных клеток дыхательных путей до иммунных клеток. Их терапевтическое лечение различается в зависимости от конкретной патофизиологии каждого заболевания. Мембранные белки и ионные каналы играют ключевую роль в их респираторной физиологии и патофизиологии. β 2-адренергический рецептор (β 2AR) широко экспрессируется в верхних и нижних дыхательных путях, где он отвечает за несколько функций, таких как бронходилатация, вазодилатация, мукоцилиарный клиренс и противовоспалительное действие. [27, 40, С. 7–11].

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), вырабатываемый эпителиальными клетками в сочетании с IL-13, увеличивает экспрессию факторов транскрипции интерферон-регуляторного фактора (IRF)4, фактора типа Крюппеля (KLF)4 и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (STAT)6 в cDC2. Это приводит к снижению продукции IL-12. Низкие уровни IL-12 во время активации наивных Т-клеток стимулируют их развитие — через индукцию фолликулярных хелперных Т-клеток (Tfh)2 — в направлении типа Th2. В конечном итоге эти результаты подтверждают переключение В-клеток на продукцию IgE. Интересно, что в младенчестве нарушение оси ГМ-КСФ-моноцитарные ДК (moDC) обуславливает гипореактивность ЛПС, препятствуя индукции экспрессии Т-

bet на cDC2, что дополнительно способствует снижению продукции ИЛ-12 cDC2 и развитию Th2 [60,с.338].

Исследования, проведенные до сих пор, продемонстрировали дисбактериоз дыхательных путей с аллергической астмой, но не оценили, оказывает ли дисбактериоз микробного сообщества легких функциональное влияние на сенсibilизацию к аллергенам. [Bloodworth et al.](#) вышли за рамки связей дисбактериоза микробного состава легких с аллергическим воспалением легких и продемонстрировали, что состав микробиома легких потомства матерей с аллергией придает новорожденным чувствительность к аллергенам и развитие аллергических заболеваний в моделях на мышах, предполагая, что дисбактериоз микробиоты дыхательных путей в раннем возрасте может играть важную роль в развитии хрипов и аллергической астмы у детей. [Bloodworth et al.](#) сообщили, что дисбиотическая микробиота дыхательных путей (с высоким содержанием Proteobacteria и низким содержанием Bacteroidetes) повышает иммунную реактивность детенышей мышей на аллерген. Этот эффект был доминирующим, и перенос дисбиотических микробных сообществ легких от новорожденных матерей с аллергией к новорожденным матерей без аллергии был достаточным для того, чтобы придать детенышам-реципиентам чувствительность к аллергену. Интересно, что они смогли обратить вспять этот дисбактериоз посредством добавления в рацион щенков α -токоферола (α T), что позволяет предположить, что компоненты рациона могут не только влиять на выработку кишечной микробиотой короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), которые предотвращают аллергическую сенсibilизацию но также могут влиять на состав микробных сообществ в дыхательных путях, которые связаны с риском аллергии [78, с.392-400].

Острые респираторные инфекции являются одной из основных причин заболеваемости и смертности детей во всем мире. Диетические и нутрициологические вмешательства, включая минеральные и витаминные добавки, были изучены в качестве потенциальных методов лечения этих

инфекций. Однако доказательства их эффективности ограничены и неубедительны. Целью этого систематического обзора и метаанализа является предоставление всеобъемлющего резюме имеющихся доказательств эффективности диетических и нутрициологических вмешательств для лечения острых инфекций дыхательных путей у детей. Систематический обзор был проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 в апреле 2022 года и обновлен в апреле 2023 года. Были включены клинические испытания, посвященные диетическим или нутрициологическим вмешательствам, включая добавки, у детей с острыми инфекциями дыхательных путей. Выбор вмешательств и результатов основывался на биологической правдоподобности. Метаанализ был проведен с использованием моделей случайных эффектов. Всего в обзор было включено 50 исследований. Четыре исследования были проведены в странах с низким, 32 в странах с нижним средним, 12 в странах с верхним средним и только два в странах с высоким уровнем дохода. Исследования оценивали различные диетические вмешательства, включая цинк, витамин А, витамин Е, витамин D и пробиотики. Результаты отдельных исследований эффективности этих вмешательств были неоднозначными, некоторые из них показали положительное влияние на клинические результаты, такие как продолжительность симптомов, в то время как другие не показали значительного влияния. Был проведен метаанализ добавок цинка у детей с пневмонией, и объединенные результаты показали потенциальную ограниченную пользу с точки зрения сокращения продолжительности пребывания в больнице, но не времени выздоровления. Метаанализы витамина D не показали никакого эффекта у детей с пневмонией [69,с. 2210-2213].

Распространенность пищевой аллергии резко возросла за последние 30 лет. Хотя возросшая осведомленность о пищевой аллергии может объяснить часть увеличения зарегистрированной распространенности, считается, что истинная пищевая аллергия во всех возрастных группах растет [26,с.481-485].

Считается, что этот рост обусловлен сложным взаимодействием между генетическими и экологическими факторами, включая растущее принятие западного образа жизни во всем мире и изменения в практике кормления младенцев в последние десятилетия. Эти возросшие показатели пищевой аллергии создают проблемы как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях здоровья. Учитывая потенциально опасную для жизни природу анафилаксии из-за случайного проглатывания, люди с пищевой аллергией и их семьи часто проявляют повышенную бдительность в отношении избегания аллергенов, что имеет значительные социальные, психологические и культурные последствия. Диетические ограничения из-за пищевой аллергии могут иметь серьезные последствия для питания. Поэтому, по мере появления новых методов профилактики и лечения пищевой аллергии, развитие осведомленности о естественном течении пищевой аллергии может помочь в оценке рисков и преимуществ вмешательства [68,с.1687-1707].

Наконец, ученые исследовали задержку в диагностике синдрома энтероколита, вызванного пищевым белком (FPIES), который является не-IgE-опосредованной пищевой аллергией, характеризующейся отсроченной повторяющейся рвотой, а также схемы направления и использования медицинской помощи. Используя ретроспективный обзор историй болезни в медицинских центрах северной части штата Нью-Йорк, медианное время постановки диагноза было больше при FPIES, чем при IgE-опосредованной пищевой аллергии, что, вероятно, связано с более низким уровнем распознавания этого проявления пищевой аллергии, особенно в условиях оказания неотложной помощи, о чем свидетельствует тот факт, что ни одно из направлений не было из отделения неотложной помощи, и что наиболее распространенной причиной направления была обеспокоенность IgE-опосредованной аллергией (51%), а не FPIES. Была статистически значимая разница в расе/этнической принадлежности, с большей долей пациентов европеоидной расы в FPIES, чем в когорте IgE-опосредованной пищевой аллергии. Это исследование продемонстрировало задержку в диагностике

FPIES и отсутствие распознавания за пределами сообщества аллергологов [42,].

Учитывая растущее время аллергических заболеваний, существует настоятельная необходимость в эффективных решениях для улучшения наблюдения за заболеваниями, диагностики и лечения. Недавняя литература подчеркивает потенциал инструментов eHealth для трансформации педиатрической респираторной аллергологической помощи. Использование цифровых данных для инфодемиологии, применение моделей машинного обучения для повышения диагностической чувствительности, приложения для смартфонов с цифровыми показателями результатов, сообщаемых пациентами (PROMs), и встроенные датчики для мониторинга заболеваний, панели мониторинга медицинских работников с мониторингом данных в реальном времени и системы поддержки клинических решений (CDSS) — это достижения, появляющиеся для оптимизации педиатрической респираторной аллергологической помощи [71,с. 1600-1607].

Пищевая аллергия (ПА) является широко распространенной проблемой, затрагивающей до 10% населения. За последние два-три десятилетия распространенность ПА растет, особенно в индустриальных и западных странах. ПА является сложным, многофакторным заболеванием, опосредованным иммунными реакциями типа 2 и включающим экологические и генетические факторы. Однако точные механизмы остаются недостаточно изученными. Метаболомика имеет потенциал для определения эндотипов заболеваний, что может благоприятно способствовать персонализированной профилактике и лечению. Метаболомный подход облегчит идентификацию суррогатных маркеров метаболитов, отражающих активность заболевания и прогноз [62,с.192].

Диагностика пищевой аллергии начинается с клинической истории, ориентированной на аллергию, за которой следуют тесты для определения сенсibilизации IgE, такие как сывороточный аллерген-специфический IgE (sIgE) и кожный прик-тест (SPT), а также тест активации базофилов (БАТ),

если таковые имеются. Доказательства сенсibilизации IgE следует искать для любых подозреваемых продуктов. Диагноз аллергии на некоторые продукты, такие как арахис и кешью, хорошо подтверждается SPT и сывороточным sIgE, тогда как для других продуктов, таких как пшеница и соя, данных меньше, и эффективность этих тестов ниже. Измерение sIgE к компонентам аллергенов, таким как Ara h 2 из арахиса, Cor a 14 из лесного ореха и Ana o 3 из кешью, может быть полезным для дальнейшей поддержки диагноза, особенно у лиц с сенсibilизацией к пыльце. ВАТ к арахису и кунжуту можно использовать дополнительно. Референтным стандартом для диагностики пищевой аллергии является оральный пищевой провокационный тест (OFC). OFC следует проводить в сомнительных случаях. По практическим соображениям открытые провокационные тесты подходят в большинстве случаев. Повторная оценка детей с пищевой аллергией с помощью аллергических тестов и/или OFC периодически с течением времени позволит повторно вводить пищу в рацион в случае спонтанного приобретения оральной толерантности [76, с.49-51].

По мере развития области аллергии и иммунологии, она пришла к признанию «пищевой аллергии» как охватывающей широкий спектр иммунологических механизмов — от классических реакций, опосредованных IgE, до состояний, не опосредованных IgE. Таким образом, ЕоЕ можно считать уникальной формой пищевой аллергии, поскольку она считается вызванной пищевыми аллергенами, учитывая частый успех диет с исключением продуктов в достижении контроля над заболеванием [58, с. 1509-1521].

Эффективность и безопасность профилактической аллергенной иммунотерапии (пАИТ) у детей в настоящее время исследуются. В некоторых исследованиях проведен обзор пАИТ с респираторными аллергенами относительно профилактики новых сенсibilизаций, начала и прогрессирования аллергических заболеваний, а также дальнейших иммуномодулирующих эффектов. Три базы данных были изучены на предмет клинических исследований пАИТ у детей. Избранные публикации были

рассмотрены на предмет профилактических результатов в соответствии с уровнем профилактики (первичный, вторичный и третичный), типом аллергена, путем введения, дозой и продолжительностью лечения. Первичный подход к профилактике кажется безопасным, но не показал аллерген-специфического эффекта на новые сенсibilизации. Вторичная профилактика кажется осуществимой и может вызывать регуляторную Т-клеточную иммуноtolерантность. Количество исследований на этих уровнях профилактики ограничено. Третичная профилактика с пАИТ на основе травы и/или пыльцы деревьев показала эффективность в предотвращении прогрессирования заболевания от аллергического ринита/конъюнктивита до астмы. Данные о третичной пАИТ с клещами домашней пыли и другими типами аллергенов неубедительны. Подкожные и сублингвальные пути кажутся одинаково эффективными, но сравнительные исследования с прямым контролем в педиатрии немногочисленны. Кроме того, имеется меньше плацебо-контролируемых исследований. Тем не менее, иммуномодулирующие результаты пАИТ обнадеживают. В настоящее время имеются ограниченные, но благоприятно предполагающие доказательства для профилактики респираторных аллергических заболеваний у детей с помощью пАИТ. Первичная и вторичная профилактика имеют потенциал и требуют дальнейшего изучения с помощью хорошо спланированных исследований [54, с. 2065-2087].

Астма охватывает спектр фенотипов, часто подразделяемых на две группы: тип 2 высокий (Т2 высокий) и тип 2 низкий (Т2 низкий). Т2 высокий включает атопические и эозинофильные проявления, тогда как Т2 низкий является неатопическим, неэозинофильным и часто связан с нейтрофильным воспалением. Эозинофильная астма часто вызывается IgE, IL-4, IL-5 и IL-13 и TSLP. Это может привести к эозинофильной воспалительной реакции в дыхательных путях, которая, в свою очередь, может быть использована в качестве мишени для лечения [72, с. 251-261].

Распространенность астмы резко возросла, а время болезни достигло масштабов эпидемии в западном мире. У 3–10% астматиков тяжелая астма, при которой симптомы остаются плохо контролируруемыми, несмотря на оптимальное лечение ингаляционными кортикостероидами (ИКС) и бронходилататорами. Многих пациентов с тяжелой астмой лечат моноклональными антителами, которые нацелены на воспалительные пути астмы, такие как нацеленные на IgE, интерлейкин IL-5 и его рецептор, а также α - субъединицу рецептора IL - 4 . Эти агенты продемонстрировали клиническую эффективность при лечении тяжелой астмы с воспалением 2 типа [61, с. 491–500; 66, с. 433–445].

Хорошо известно, что реакция на моноклональное лечение может варьироваться от так называемых «суперответчиков» до частичных и неответчиков. Понимание причин этого разнообразного ответа является сложным с фенотипическими характеристиками, такими как более низкий ИМТ, более низкая доза поддерживающих пероральных стероидов и лучшая исходная функция легких, все это предикторы лучшего ответа на лечение . Было высказано предположение , что то, как мы оцениваем пригодность для моноклонального лечения, а также ответ через сывороточные биомаркеры заболевания, может быть не совсем точным. Конечно, было показано, что 25% пациентов с астмой могут иметь повышенные эозинофилы мокроты без соответствующих повышенных эозинофилов сыворотки. Аналогичным образом, мокрота, а не эозинофилия крови является лучшим предиктором ответа на меполизумаб и бенрализумаб, однако доступ к этим препаратам основан на продемонстрированной эозинофилии крови [56].

Надежное прогнозирование и оценка реакции на эти агенты необходимы для улучшения результатов лечения пациентов и экономической эффективности.

Иммуноглобулины (Ig) играют важную роль в иммунном ответе хозяина. Иммуноглобулины представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из двух тяжелых цепей и двух легких цепей, функционально

классифицируемые на переменные и константные домены. Иммуноглобулины функционируют, выступая в качестве рецепторов клеточной поверхности антигена, обеспечивая клеточную сигнализацию и активацию, а также в качестве растворимых эффекторных молекул, которые могут нейтрализовать потенциально опасные антигены. IgA, IgD, IgE, IgM и IgG являются основными классами константных доменов тяжелой цепи, при этом IgG далее подразделяется на подклассы IgG1–IgG4. IgE играет роль в патогенезе гиперчувствительности, аллергии и астмы, в то время как IgA играет иммунную роль на слизистых поверхностях, а дефицит IgG был связан с обострениями астмы. Значительные успехи достигнуты в понимании роли иммуноглобулинов в иммунном гомеостазе, что позволяет применять их в многочисленных диагностических и терапевтических целях, включая их использование в качестве моноклональных антител для лечения астмы [80].

Существует два основных механизма, посредством которых могут развиваться аллергические реакции на коровье молоко и другие пищевые аллергены, а именно, опосредованный иммуноглобулином E (IgE) и не опосредованный IgE. Развитие IgE-опосредованной СМА регулируется В-клетками посредством выработки аллерген-специфических антител IgE. Механизмы, управляющие реакциями В-клеток во время аллергии и развития толерантности, до конца не изучены. Следовательно, в настоящее время существует необходимость в дальнейшем изучении реакций В-клеток у пациентов с пищевой аллергией во время ОИТ и у лиц, которые перерастают пищевую аллергию из-за естественной иммунной толерантности, чтобы прояснить механизмы индукции и поддержания толерантности к пищевым аллергенам или ремиссии [75, с. 3057-3076].

IgE-опосредованная аллергия на коровье молоко (IgE-СМА) является одной из первых аллергий, возникающих в раннем детстве, и может быть результатом воздействия различных молочных аллергенов, из которых наиболее важными являются β -лактоглобулин (BLG) и казеин. Понимание основных механизмов, лежащих в основе IgE-СМА, необходимо для открытия

новых биомаркеров и разработки инновационных стратегий лечения и профилактики [53, с. 949-963].

Хелперные клетки типа 2 (клетки Th2) дифференцируются из хелперных Т-клеток CD4 под влиянием IL-4 и обычных или моноцитарных дендритных клеток CD11b + . Клетки Th2 способны вырабатывать IL-4, IL-5 и IL-13, а также вызывать переключение класса иммуноглобулинов на IgE. Три типа быстрых иммунных ответов зависят от клеток Th2: (1) аллергические реакции, опосредованные IgE тучных клеток, (2) реакции, опосредованные цитокинами Th2-клеток, которые дополняют аллергические реакции и защищают хозяина от токсинов, ксенобиотиков, раздражителей окружающей среды и гельминтозов, и (3) стимулированное IgE избегание токсинов, опосредованное цистеинил-лейкотриеном тучных клеток. Вклад цитокинов, полученных из клеток Th2, в эозинофилию (IL -5), переключение класса IgE и активацию эпителиального барьера, слизистую секрецию и метаплазию (IL -4 и IL -13) при астме, аллергическом рините с полипами и атопическом дерматите привел к лечению моноклональными антителами против цитокинов. Моноклональные антитела, нейтрализующие анти- IL -5 при астме, и моноклональные антитела, нейтрализующие анти- IL -4/ IL -13 рецепторы при астме и атопическом дерматите, являются доказанно успешными методами лечения у надлежащим образом отобранных пациентов, которым не удается добиться достаточного улучшения с помощью обычных методов лечения [57, с.614-622].

Наше современное понимание астмы в основном касается идентификации воспалительного эндотипа для руководства лечением. Различие в основном касается идентификации воспаления типа 2, для которого различные биомаркеры были хорошо охарактеризованы. Эозинофилы крови подтверждают активность в оси интерлейкина IL-5, в то время как фракция выдыхаемого оксида азота указывает на ось IL -4/ IL -13, давая нам указание на активность в этих различных, но дополнительных путях. Эти биомаркеры предсказывают активность заболевания с повышенным риском обострений при повышении и дальнейшим

мультипликативным увеличением при повышении обоих. Сывороточный иммуноглобулин Е также участвует в этом пути и может представлять стимуляцию, связанную с аллергеном [53,с. 949-963].

Бронхиальная астма характеризуется воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью дыхательных путей и обратимой обструкцией дыхательных путей. Эозинофилы вносят вклад в патогенез заболевания дыхательных путей, в основном, путем высвобождения эозинофильно-специфических гранул, липидных медиаторов, супероксидных анионов и их ДНК. Цитокины 2-го типа, такие как интерлейкин (IL)-4 и IL -13, также играют роль в развитии бронхиальной астмы. Среди этих цитокинов IL -4 участвует в дифференцировке Т-клеток, активации В-клеток, дифференцировке В-клеток в плазматические клетки и выработке иммуноглобулина Е. Хотя IL -13 оказывает сходное с IL -4 действие, IL -13 в основном влияет на структурные клетки, такие как эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. IL -13 вызывает дифференцировку бокаловидных клеток, которые вырабатывают слизь, и вызывает ремоделирование дыхательных путей, включая гипертрофию гладких мышц. IL-4 и IL-13 напрямую не активируют эффекторные функции эозинофилов; однако, они могут вызывать эозинофильное воспаление дыхательных путей, повышая экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (для адгезии) и лигандов СС-хемокинового рецептора 3 (для миграции). Дупилумаб, человеческое моноклональное антитело против рецептора IL-4 α , которое ингибирует сигнализацию IL-4 и IL-13, уменьшает обострения астмы и слизистые пробки и повышает функцию легких при умеренной и тяжелой астме. Кроме того, дупилумаб эффективен при хроническом риносинусите с носовыми полипами и при атопическом дерматите, а блокирование IL-4/IL-13, как ожидается, подавит сенсibilизацию аллергенов, включая транскутанную сенсibilизацию и атопический марш [36,с.50-54].

Бронхиальная астма характеризуется эозинофильным воспалением дыхательных путей, гиперреактивностью дыхательных путей (AHR) и

обратимой обструкцией дыхательных путей. Различные типы клеток вносят вклад в патофизиологию воспаления дыхательных путей при астме. Среди них эозинофилы играют важную роль в патогенезе астмы, в первую очередь за счет высвобождения эозинофильно-специфических гранул, включая основной основной белок (МВР), липидные медиаторы и их ДНК, а также за счет образования супероксидных анионов (O_2^-) [48].

Цитокины 2-го типа, такие как интерлейкин ИЛ -4, ИЛ -5 и ИЛ -13, также способствуют развитию бронхиальной астмы. Например, ИЛ-5 играет решающую роль в дифференцировке эозинофилов в костном мозге, их активации и выживании в месте воспаления, включая дыхательные пути. ИЛ -4 участвует в дифференцировке Т-клеток, активации В-клеток, дифференцировке В-клеток в плазматические клетки и выработке иммуноглобулина (Ig) Е, который способствует аллергическим реакциям, усиливая перекрестное связывание аллергенов на тучных клетках или базофилах. Хотя ИЛ -13 имеет схожие с ИЛ -4 эффекты, клинически значимые эффекты ИЛ -13 обнаруживаются на структурных клетках, таких как эпителиальные клетки, гладкомышечные клетки и фибробласты. Например, ИЛ-13 индуцирует дифференциацию бокаловидных клеток, которые вырабатывают слизь и участвуют в ремоделировании, включая гипертрофию гладких мышц, что обсуждается ниже. ИЛ-13 не участвует в дифференцировке Т-клеток, поскольку наивные Т-клетки не экспрессируют рецепторы ИЛ-13. Некоторые бактериальные лизаты и растительные лекарственные средства могут подавлять экспрессию ИЛ-4/ИЛ-13 и эозинофильное воспаление дыхательных путей [19,с.37-52; 24,с. 975–991; 77. С.266-276].

Г Л А В А II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика и протокол исследования

Исследование проведено в 3 этапа. На первый этап был проведен ретроспективный анализ 120 историй болезни детей госпитализированных в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр по поводу респираторных заболеваний в периоды с 2019- по 2021 годы.

Второй этап исследования заключается в обследовании 280 пациентов обратившихся по поводу респираторных аллергозов в периоды с 2020-2023 годы в центральную консультативную поликлинику Бухарского БОДММЦ.

На третьем этапе из всех обследованных отобрали 40 пациентов для иммунологических исследований.

Ретроспективный анализ госпитализированных детей показал учащение случаев госпитализации детей раннего возраста по поводу обструктивного бронхита и внебольничных пневмоний (рис.1).

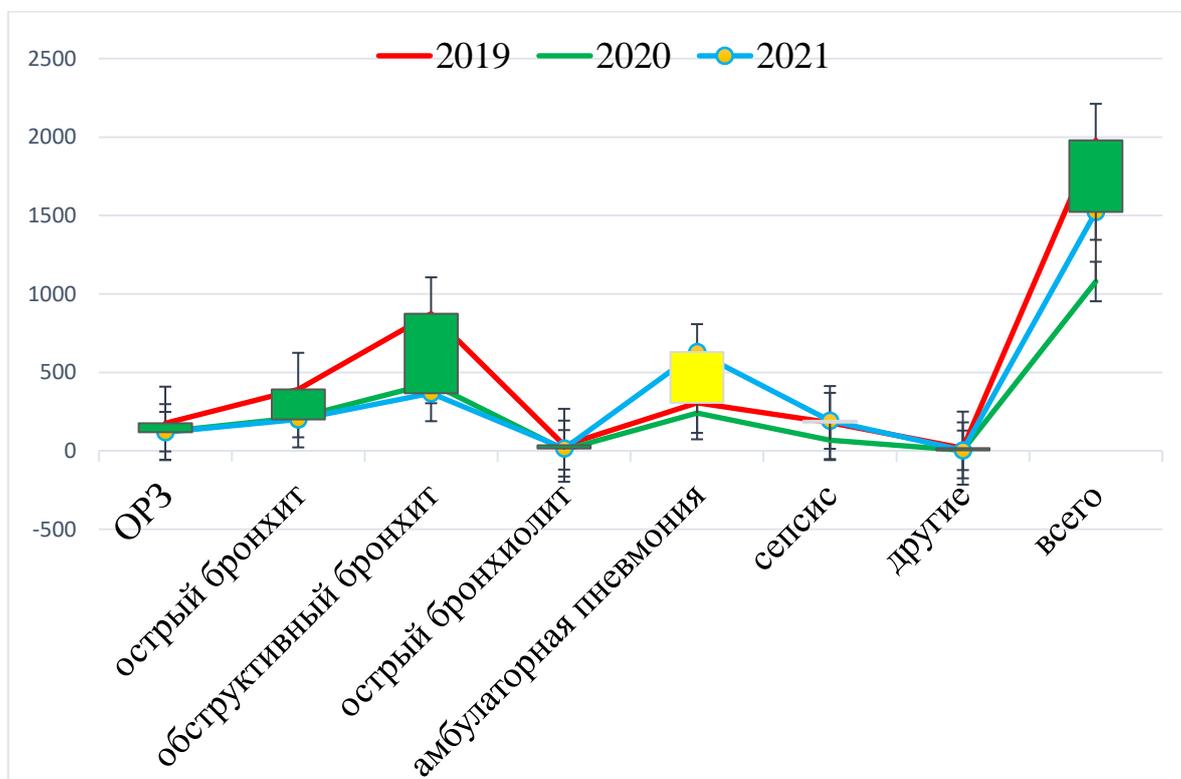


Рис.2. 1. Нозологическая структура госпитализации детей раннего возраста

Нозологическая структура детей раннего возраста показывает, что респираторные состояния в виде ОРЗ, бронхитов и бронхиолита составляют основной поток больных подлежащих госпитализации детей раннего возраста. Наряду с респираторными состояниями участились случаи амбулаторной внебольничной пневмонии и сепсиса (с преобладанием респираторной симптоматики).

Анализ частоты перевода больных детей с респираторными заболеваниями в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показал динамический рост перевода по поводу дыхательной недостаточности, гипер- и гипотермии, судорожного синдрома (рис.2.).

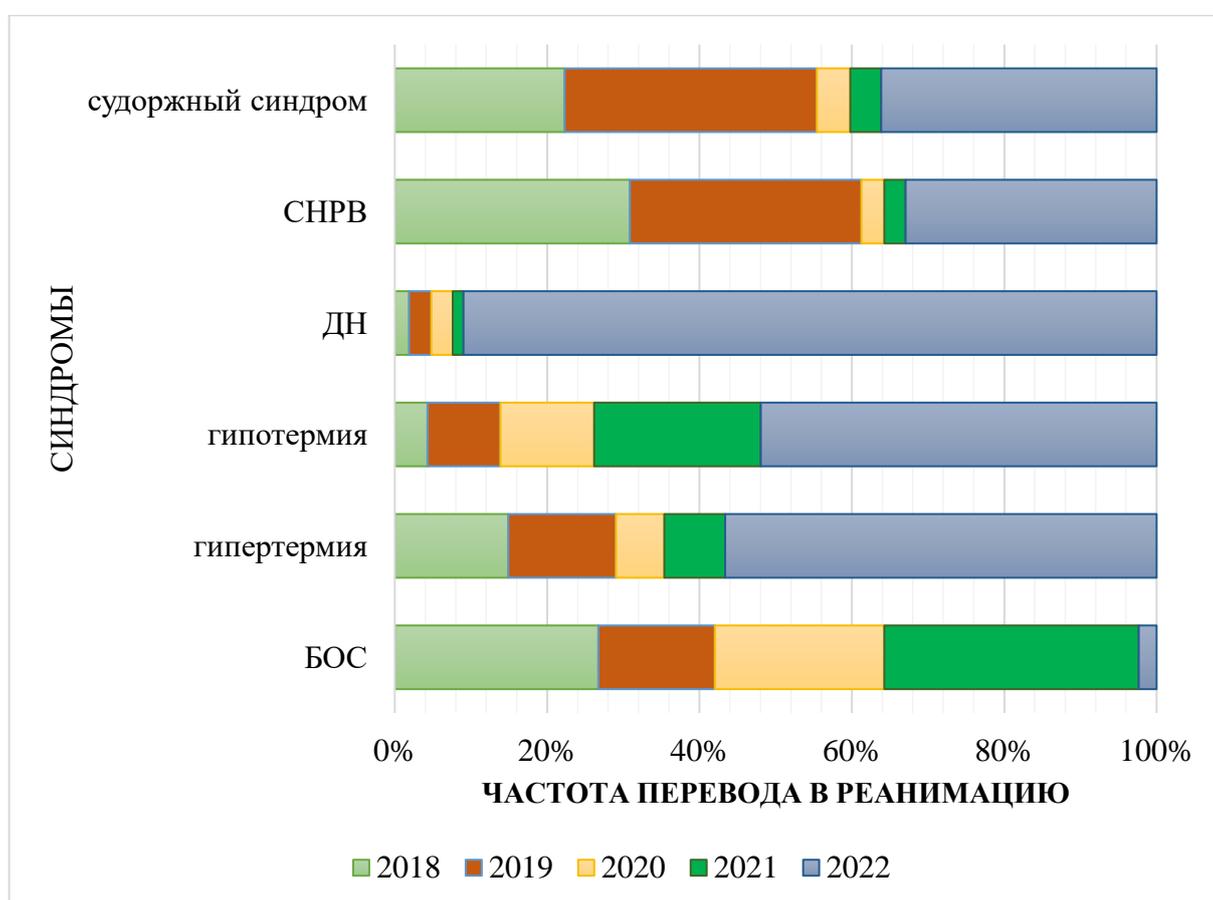


Рис.2. 2. Динамика перевода в реанимацию детей раннего возраста с респираторными состояниями

Данное явление демонстрирует особенности течения респираторных заболеваний у детей. В клинической картине которых отмечаются симптомы ургентных состояний, требующих неотложной помощи. Такая ситуация

располагает более глубокого изучения этиологии респираторных заболеваний у детей. Необходимо исключить возможность антенатального заражения, особенно при респираторных состояниях у детей раннего возраста, являющихся показаниями к госпитализации.

Анализ структуры респираторных заболеваний у детей старше 4 лет было необходимо для выявления структурных изменений в период пандемии коронавирусной инфекции.

Изучение структуры госпитализации детей в возрасте от 4-х до 18 лет в отделении пульмонологии показало учащение случаев госпитализации за последние 3 года по поводу бронхиальной астмы, обструктивного бронхита и пневмоний (рис.2.3).

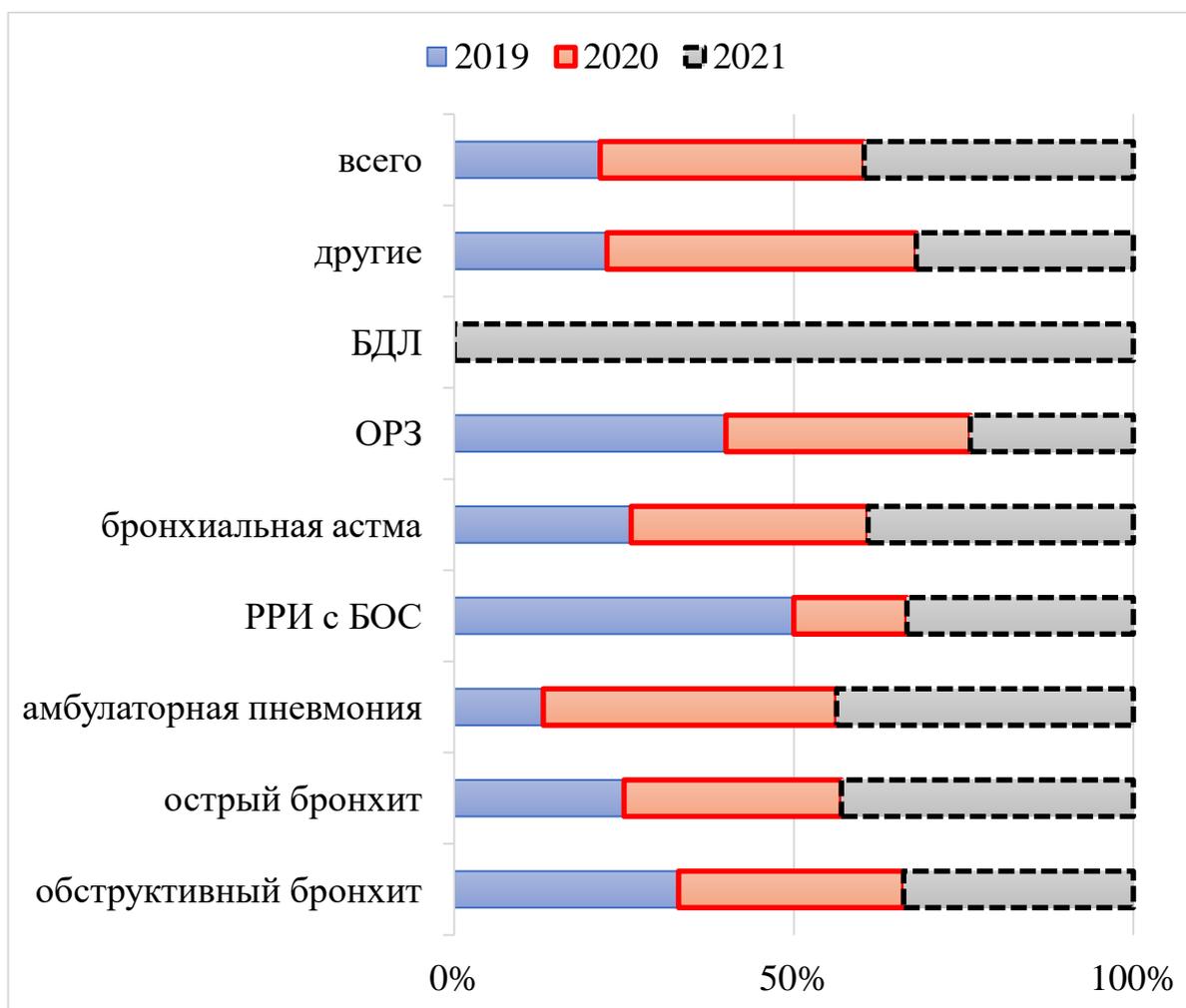


Рисунок 2.3. Нозологическая структура госпитализации детей в возрасте от 4-х до 18 лет

Выявили структурные изменения в нозологических единицах госпитализированных детей. Появились случаи легочной формы бактериальной деструкции легких, в 2021 году 4 случаев с благоприятным исходом. А также отмечается учащение в динамике госпитализации детей по поводу бронхиальной астмы и легочной формы муковисцидоза (рис.4).

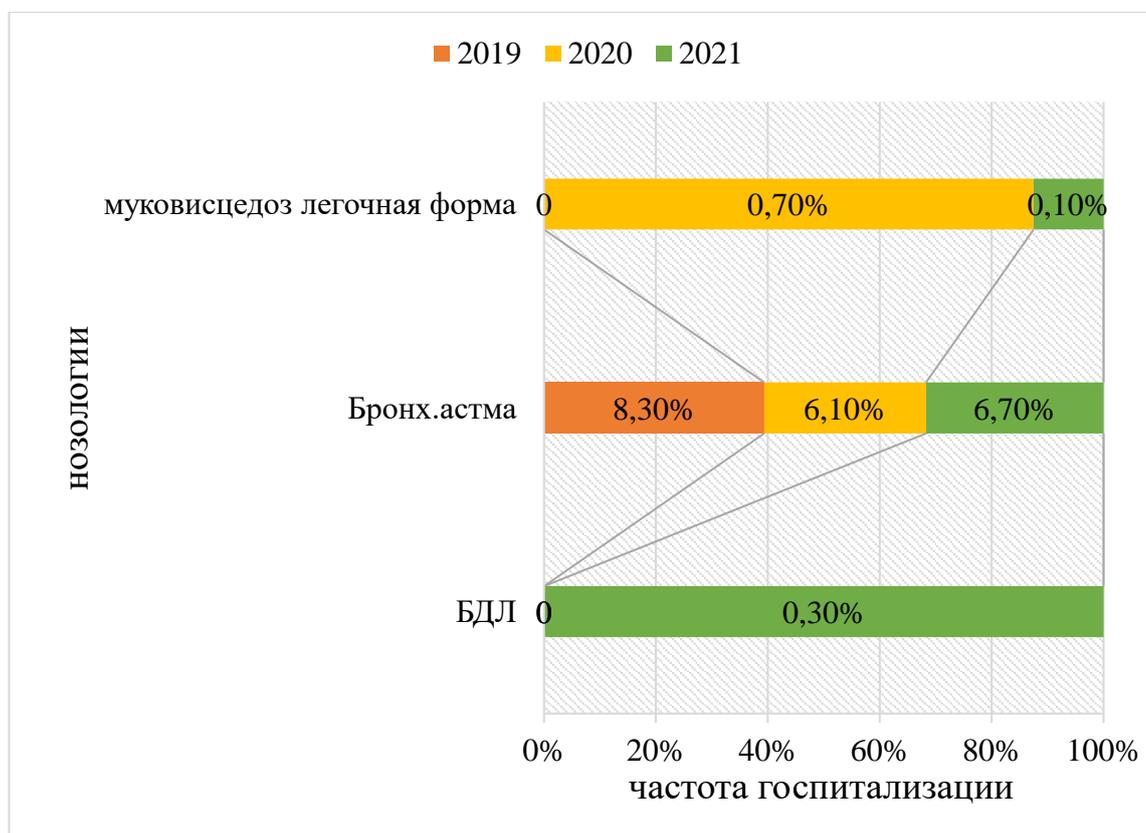


Рис. 2.4. Частота госпитализации детей с респираторными состояниями

Изменения в нозологической структуре респираторных заболеваний у детей требуют выявления причинных факторов и исключения сопутствующих инфекций. Для чего проводили беседу и тщательное изучение анамнеза 120 больных детей, госпитализированных в БОДММЦ. Из них 60 больные атипичной пневмонией (АП) дети были раннего возраста (1-группа), и 60 больных с АП детей в возрасте 4 года и старше составили 2-группу. Сравнительную группу составили 120 больные дети с респираторными аллергиями (РА): из них 1а-группу составили дети раннего возраста с РА, 2а-группу составили больные дети с РА в возрасте 4 года и старше.

Изучение анамнеза, беседа с родителями и анализ крови больных детей на специфические иммуноглобулины М и G, позволила уточнить спектр этиологических факторов у госпитализированных детей 1-й группы (60 больных) по поводу пневмонии:

- микоплазменная инфекция-12 (20%);
- хламидия-6 (10%);
- цитомегаловирус-17 (28,3%);
- герпесвирусная инфекция-11 (18,3%);
- рубелла-6 (10%);
- сочетание микоплазмы и Candida-8 (13,3%);
- ЦМВ+герепес инфекция-10 (16,7%), рис.2.5.

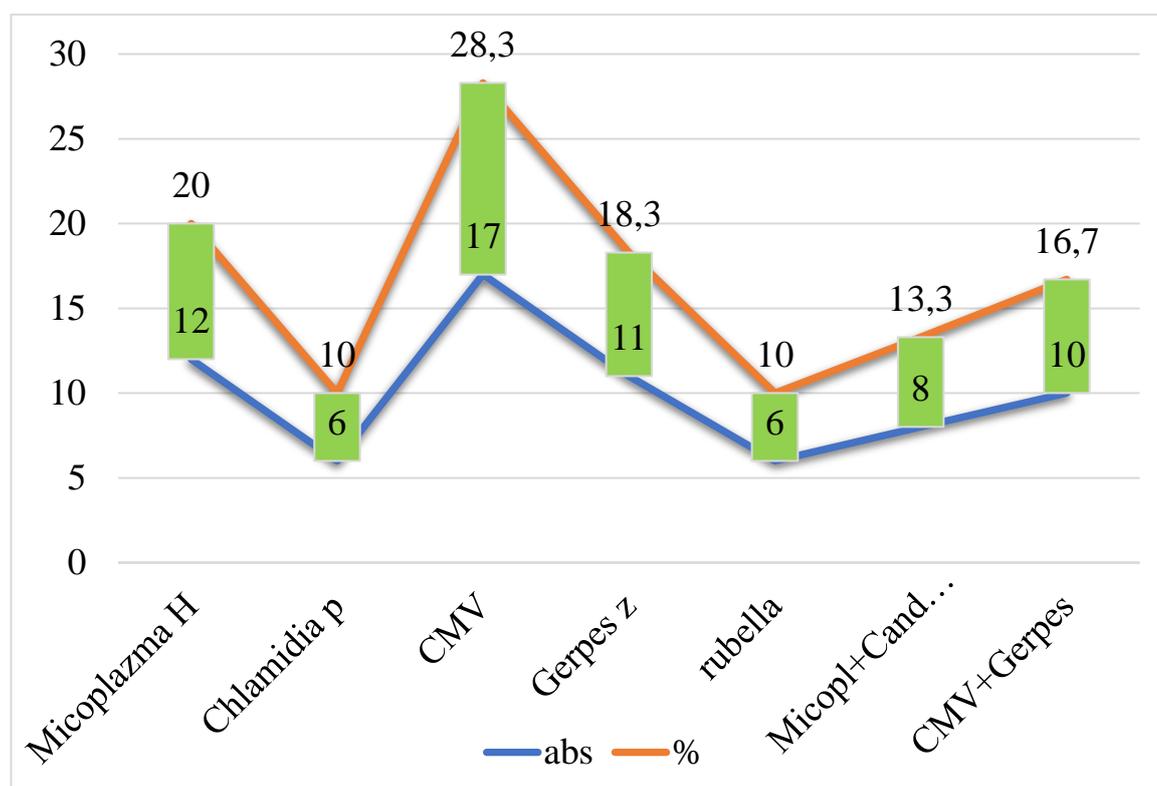


Рис.2.5. Возбудители атипичной пневмонии у детей

На сегодняшний день, наиболее актуальной проблемой в современном мире является коинфицирование, это связано с тем, что примерно 16,7% населения земного шара поражена данной сочетанной патологией. К таксономической группе возбудителей коинфицирующих патологий относятся вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Следует отметить, что в

53,4% случаев коинфицирование происходит из-за наличия бактерий, а из-за вирусов в 34,7% случаев [19].

Согласно результатам эпидемиологических исследований, более одного возбудителя коинфекции можно выявить в 33 до 48% случаях, а частота выявления ассоциации атипичных и типичных возбудителей колеблется от 33 до 71% [15, 21. 398-409].

В форме суперинфекции в основном проявляется коинфекционная патология (20).

В настоящее время известно, что взаимодействие коинфицирующих патогенов может осуществляться двумя путями: прямо или посредством иммунной системы организма-хозяина (21,24).

Одной из важных отличительных черт в детском организме по сравнению со взрослыми является недостаточная сформированность способности быстрого интерферонового ответа на нагрузку вирусами, которая в последствии приводит к более высокой антигенной нагрузке и снижению показателей адаптивной иммунной системы [1].

На сегодняшний день, в литературных источниках имеются сведения об аллергических эффектах вирусов, а также продуктов их распада. Аллергические заболевания органов дыхательной системы чаще всего могут быть вызваны вирусами. Воспаление, вызванное вирусными патогенами, может привести к распространению или активации бактериальных инфекций [4,с.53-57,. 32].

У детей респираторные инфекции наиболее часто приводят к таким осложнениям, как развитие процесса воспаления в бронхах, легких и околоносовых пазухах, а также вызывают частые и длительные обострения хронических заболеваний [3, 8].

Среди обратившихся в поликлинику за амбулаторную консультацию



преобладали (63%) мальчики. Среди детей моложе 7 лет 88% посещали дошкольные образовательные учреждения. У 38% детей отмечались ежемесячные эпизоды респираторного заболевания, у 35% – от 6 до 10 эпизодов со «светлым промежутком» круглогодично, рис.2.6.

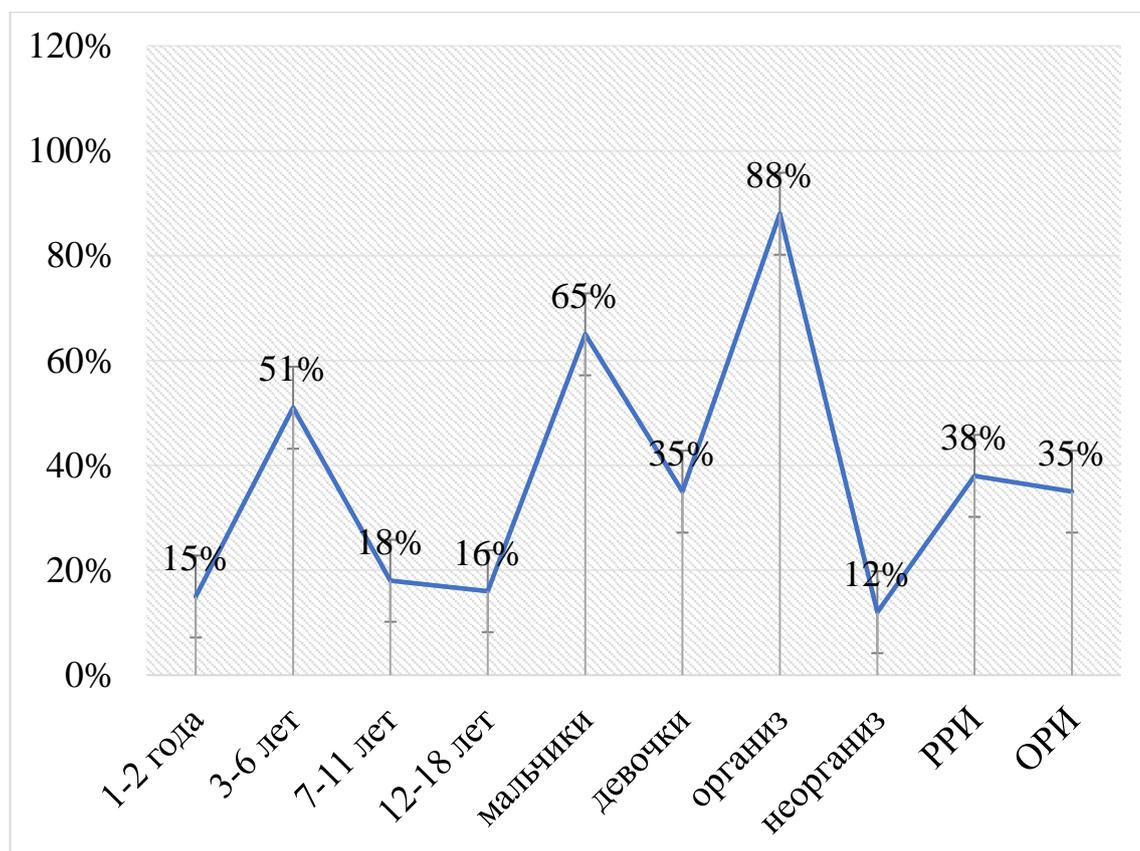


Рис.2.6. Показатели больных обследованных в условиях амбулаторной поликлиники

В условиях амбулаторной поликлиники были обследованы больные дети и проведен анализ крови на специфические иммуноглобулины, а также были взяты мазки из носоглотки для бактериологического посева с определением чувствительности к антибиотикам. В результате были установлены случаи коинфекции в зависимости от возраста детей, (рис.2.7-2.8.)

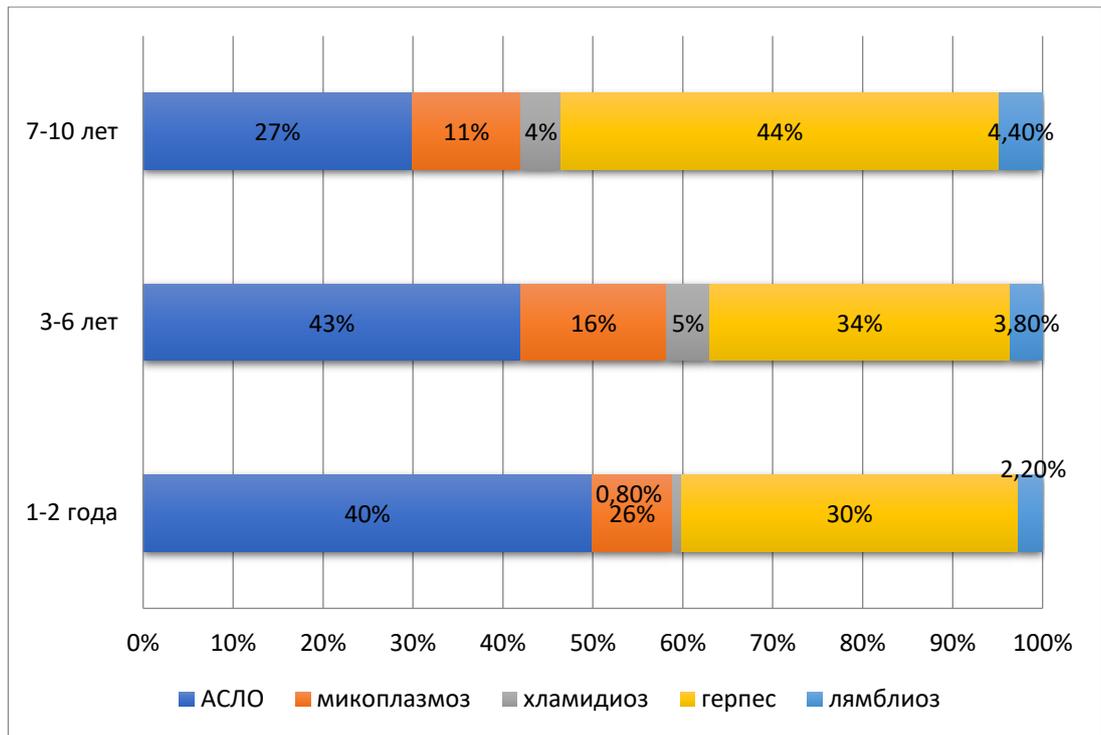


Рис.2.7. Коинфекции при респираторных заболеваниях у детей

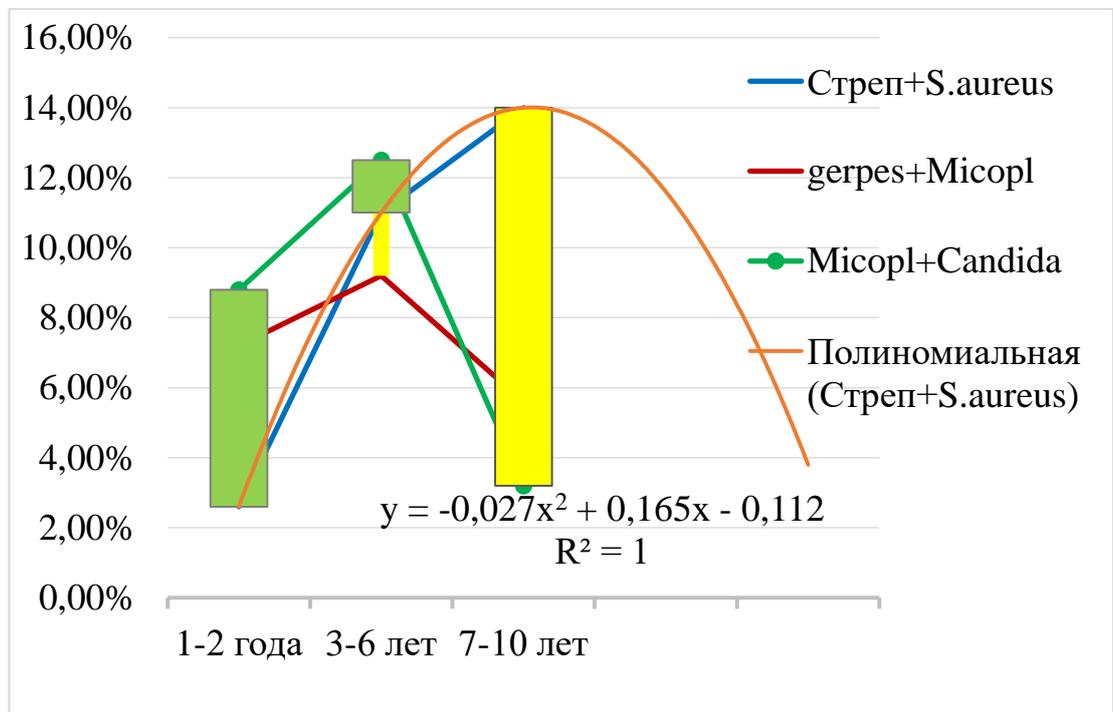


Рис.2.8. Частота вирус-бактериальных ассоциаций при респираторных заболеваниях у детей

Выявили характерный подъем случаев респираторных заболеваний у детей с возрастом: 1-2 года-2,6%, 3-6 лет -11% и 7-10 лет -14%, в виде ассоциации *Streptococcus gemolyticus* + *Staphylococcus aureus*, рис 8.

При этом ассоциация герпес вирусной инфекции с микоплазменной встречается у детей в возрасте: 1-2 года-7,2%, 3-6 лет-9,2% и 7-10 лет-5,6%, что показывает снижение частоты такой ассоциации у детей старше 6 лет.

Ассоциация микоплазменной инфекции с кандидозной чаще встречается у детей при респираторных заболеваниях в возрасте 3-6 лет-12,5% сравнительно детей в возрасте 1-2 года- 8,8% и 7-10 лет-3.2%.

2.2. Методы оценки иммунного статуса детей

Для дифференциальной диагностики респираторных вирусно-бактериальных заболеваний от респираторных аллергозов отобрали 120 больных, обратившихся в амбулаторной поликлинике по поводу аллергии, им проводили анализ крови на иммуноглобулин Е и на аллергенные панели. Результаты изучения спектра аллергической сенсibilизации показали, что у детей раннего возраста 1а-группы сравнения имеется сенсibilизации на:

- пищевой смесь аллергенов-22 (36,7%),
- пыльцевые и пылевые аллергены -38 (63,3%).

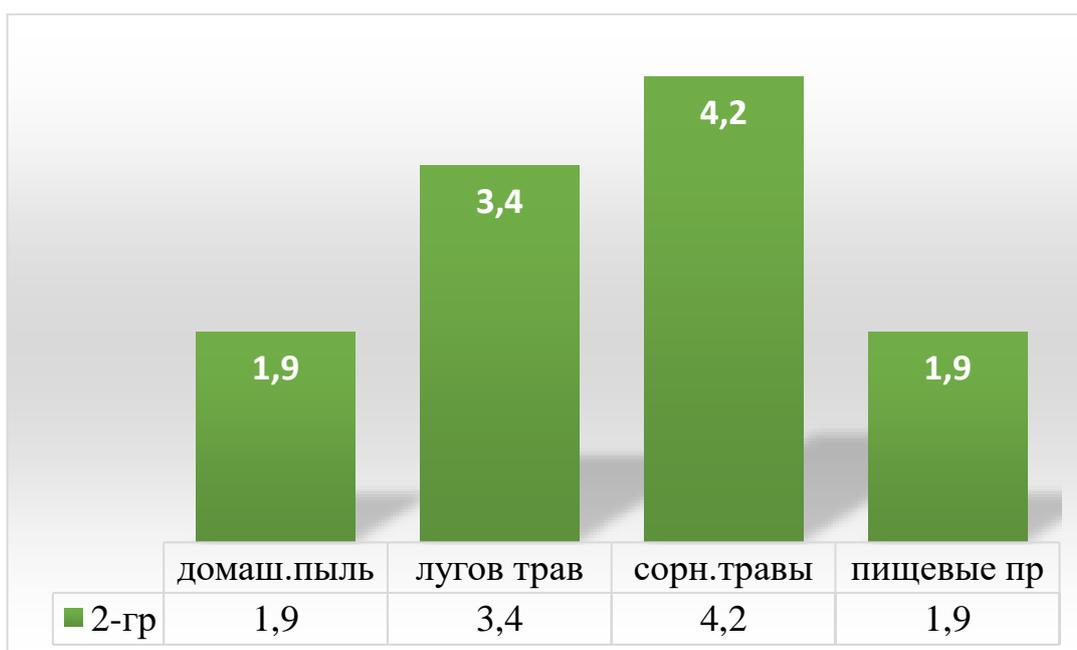


Рис.2.9. Степень реактивности к аллергенам у детей

У больных детей 2а-группы выявили степень реактивности к смеси:

- домашней пыли (m1-m3-m5-m6-d1-d2-h1) $-1,9 \pm 0,02$ МЕ/мл;
- луговых трав (g3-g4-g5-g6-g8) $-3,4 \pm 0,5$ МЕ/мл;
- пищевых продуктов(f20-f25-f33-f44-f84-f87-f92-f95)- $1,9 \pm 0,01$ МЕ/мл,
- сорных трав (w1-w6-w7-w10-w19) $-4,2 \pm 0,08$ МЕ/мл; рис.9.

Смесь домашней пыли состоит из (m1-m3-m5-m6-d1-d2-h1) смеси *Penicillium notatum*+*Aspergillus fumigatus*+ *Candida albicans*+ *Alternaria alternata* (tenuis) + *Dermatophagoides pteronyssinus*+ *Dermatophagoides farinae*+ домашняя пыль, на что у детей 2а- группы выявили среднюю реактивность- $1,9 \pm 0,02$ МЕ/мл.

Смесь луговых трав (g3-g4-g5-g6-g8) состоит из ежа сборная + овсяница луговая + плевел + тимopheевка + мятлик луговой, реактивность у детей 2а- группы при этом высокая $-3,4 \pm 0,5$ МЕ/мл.

Смесь аллергенов сорных трав (w1-w6-w7-w10-w19) составили амброзия обыкновенная + полынь обыкновенная + нивяник + марь белая + постенница лекарственная, а реактивность составила- $2,2 \pm 0,68$ МЕ/мл, что соответствует высокому классу сенсibilизации.

Таким образом, анализ спектра сенсibilизации при РА у детей показал высокую и среднюю реактивность на изученные аллергены домашней пыли, сорных и луговых трав, а также пищевой смеси.

С целью определения этиологии респираторных состояний был проведен анализ крови на иммуноглобулин Е, аллергологический анализ крови, иммуноглобулин М и G на цитомегаловирус, герпесвирус I-II и VI типа, микоплазма, хламидия, вирус Эпштейн Барра и кандиды. При необходимости больные дети были направлены в бактериологическую лабораторию БОДММЦ и взяты мазки из носоглотки для бактериологического посева с определением чувствительности к антибиотикам. Проводили сравнительный анализ полученных результатов для дифференциации РА и пневмонии, вызванные атипичными возбудителями при коинфекции *Streptococcus gemolyticus* + *Staphylococcus aureus* у детей. В ходе осмотра и

обследования детей в процессе постановке диагноза было проведены рентгенографические методы исследования.

2.3. Определение цитокинов в сыворотке крови

Для определения цитокинов применены тесты набора «Цитокин» (СПб, Россия). Данные тест системы базируются на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пероксидазы как маркер фермента. Этот тест основан на методе сэндвича при использовании пероксидазы в качестве опознавателя. При завершении основной работы, за 10-15 минут до внедрения мы приготавливаем смесь субстрата хромогенной жидкости. После этого все отделы три раза промываются 300мкл изотонического раствора в каждую, в последствии 3-5 раз дистиллированной водой с дальнейшим ее изгнанием благодаря раскачке планшета. Все ячейки заполняем 200мл раствора субстрата-хромогенной смеси. Настаивает в течении 20 мин при комнатной температуре пр иотсутствии света. Реакция заканчивается после добавления 45 мкл раствора H_2SO_4 . Итоги активности, использованной пероксидазы были определены на фотометре при длинне волны 430 нм. Количественный анализ результатов был выражен с помощью калибровочной прямой вручную или через программу аппарата.

Нужное оборудование:

- прецизионные микропипетки на 10, 5, 200 и 1000 мкл высокой точности;
- шейкер (встряхиватель) для микропланшетов;
- фотометр для микропланшетов с длиной волны 492 нм.

Первые МКАТ были обездвижены на внутренней стенке ячеек для ИФА. Первый ряд напоянем 100 мкл: А-0 пг/мл изучаемого цитокина, В-50 пг/мл, С-250 пг/мл D - 500 пг/мл, Е - 1000 пг/мл, F - 2000 пг/мл цитокина. Оставшиеся ячейки наполняем 99 мкл. Внедрение проходит в 90 минут при 19С. После инкубации остатки раствора убирают пипеткой или вакуумом. 3 раза моем ячейки с помощью 300 мкл раствора для промывки. Остатки

убираем пипеткой или вакуумом. Конъюгат стрепавидина с пероксидазой хрена разбавленной 1:100 буфером вводят по 99мкл во все ячейки планшетов и внедряют при 19С с постоянными трясками в течении 61 минуты. После внедрения раствор убираем пипеткой. Индикаторным механизмом в этом тесте является высокое сродство к биотину, который конъюгирован со вторыми МКАТ, используемыми в тесте. После этого проводят этапы отмывки и окраски.

Иммуноферментные методы высокоспецифичные, быстры (время постановки иммуноферментного анализа составляет менее 5 ч) и относительно просты в исполнении. Порог чувствительности для таких тест-систем достигает 0,5 пкг/мл.

Для дифференциации патологических состояний важен учет показателей периферической крови. Для чего проводили анализы в сравнительном аспекте и выявили характерные сдвиги изученных параметров у детей. Изучены показатели цитокинов сыворотки крови (IL-8, IL-13, IL-17A), иммуноглобулин E и прокальцитонин. Анализы крови взяты в течение 24 часов после поступления больного в стационар. Для определения цитокинов применены тесты набора «Цитокин» (СПб, Россия). Данные тест системы базируются на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа с использованием пероксидазы как маркер фермента. Этот тест основан на методе сэндвича при использовании пероксидазы в качестве опознавателя.

Иммуноферментные методы высокоспецифичные, быстры (время постановки иммуноферментного анализа составляет менее 5 ч) и относительно просты в исполнении. Порог чувствительности для таких тест-систем достигает 0,5 пкг/мл.

Анализ по определению уровня сывороточного иммуноглобулина E в крови (IgE общий) проводили методом твердофазного хемилюминесцентного иммуно-ферментного анализа («сэндвич»-метод). Подготовку больных к исследованию включала следующее:

-не принимать пищу в течение 2-3 часов перед сдачей анализа, можно пить чистую негазированную воду;

-исключить физическое и эмоциональное перенапряжение в течение 30 минут до исследования.

Для исследования взяли венозную кровь. Использовали пробирки с вакутайнером содержащий активатор свертывания крови (цвет крышки: красный с желтым кольцом).

За норму принимали референсные значения:

Новорожденные 0- 1,5 МЕ/мл

Меньше 1 года 0 - 15 МЕ/мл

1-6 лет - 0 - 60 МЕ/мл

6-10 лет - 0 - 90 МЕ/мл

10-16 лет - 0 - 200 МЕ/мл

Больше 16 лет -0 - 100 МЕ/мл.

2.4. Методы аллергодиагностики

2.4.1. Аллергопанели

Аллергопанели — это исследование комплекса аллергенов, с помощью которого в сыворотке крови определяются антитела (специфические иммуноглобулины). Последние представляют собой белки, которые вырабатываются иммунитетом для защиты от антигенов, или чужеродных веществ.

Метод исследования: анализы на аллергию взяли на пустой желудок. За 2-3 дня до исследования из рациона следует исключить аллергенные продукты; за 3-7 дней исключили прием каких-либо препаратов, особенно антигистаминных.

Анализ крови на аллергены: определение специфических иммуноглобулинов. Здесь нет прямого контакта с аллергенами. Обнаружение специфических иммуноглобулинов E (IgE) в крови позволяет обнаружить

причинно-значимые аллергены. Для реализации исследований забор крови производили натощак.

Интерпретацию результатов анализа проводили с учетом степени реактивности к аллергенам. Реактивность:

-0,36 – 0,5 МЕ/мл, очень низкая (Класс – 0-1);

-0,51 – 1,0 МЕ/мл, низкая (Класс – 1);

-1,1 – 5,0 МЕ/мл, средняя (Класс – 2);

-5,1-25,0 МЕ/мл, высокая (Класс – 3);

-25,1 – 75 МЕ/мл, очень высокая (Класс – 4);

> 75 МЕ/мл -исключительно высокая реактивность (Класс – 5).

Существует диапазон норм, который чаще всего называют классами аллергии. По ним и оценивают результат анализа:

Класс 0 — <0,35 – аллергия отсутствует;

Класс 1 – 0,35-0,7 – очень малое количество антител, бессимптомная аллергия (без клинических проявлений);

Класс 2 – 0,7-3,5 – малое количество антител, симптомы аллергии могут проявлять себя;

Класс 3 – 3,5-17,5 – выраженное количество антител, есть симптомы аллергии;

Класс 4 – 17,5-50 – высокое содержание антител, при котором отсутствие аллергии невозможно;

Класс 5 – 50-100 – очень высокое количество антител; острые приступы аллергии;

Класс 6 — >100 – чрезвычайно высокое количество антител, острые приступы аллергии.

ПЦР-диагностика. Этот метод исследования на сегодняшний день является самым распространенным и удобным. Он позволяет обнаружить 95% всех микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибки и простейшие, а также оценить их количество [14 №2 с.99].

Выявленные патогенные или условно-патогенные микроорганизмы в ходе исследования свидетельствуют о поражении слизистых оболочек этими возбудителями. Конкретный диагноз зависит от вида инфекции [19. 270с.]

2.5. Статистический метод исследования

Статистическую обработку данных осуществляли в два этапа:

- 1) подготовка к статистическому анализу;
- 2) собственно статистический анализ.

Полученные нами при выполнении данной научной работы результаты обрабатывались с помощью персонального компьютера Pentium-IV и пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel-2012. Применяли приемы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом среднего арифметического параметра (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %).

2.5.1. Определение t-критерия Стьюдента

Статистическую величину значимости при сравнительном анализе средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). При этом определяли вероятность ошибки (p) при проверке нормальности распределения (критерий эксцесса) и равенство генеральных дисперсий F по критерию Фишера. Уровень достоверности при $p < 0,05$ принимали как статистически значимые. Статистическую значимость для качественных величин вычисляли с помощью χ^2 критерий

2.5.2. Оценка точного критерия Фишера

Критерий Фишера (F) основан на том же принципе, что и критерий Стьюдента, т. е. предполагает вычисление средних значений и дисперсий в сравниваемых выборках. Чаще всего используется при сравнении между собой неравноценных по объему (разных по численности) выборок. Критерий Фишера является несколько более жестким, чем критерий Стьюдента, а потому более предпочтителен в тех случаях, когда возникают сомнения в достоверности различий (например, если по критерию Стьюдента различия

достоверны при нулевом и недостоверны при первом уровне значимости). Точный критерий Фишера используется для определения того, существует ли значительная связь между двумя категориальными переменными.

Г Л А В А Ш. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

3.1. Этиологическая структура респираторных заболеваний у детей

В настоящее время актуален неуклонный рост частоты респираторных аллергических заболеваний. Аллергия очень часто ассоциируется с рецидивирующим характером течения респираторных заболеваний. Симптомы респираторной атопии могут как мимикрировать под симптомы респираторной инфекции, так и быть причиной хронического воспаления респираторного тракта и иммунодефицита, на фоне которых у ребенка отмечаются частые инфекции.

В последние годы особую актуальность приобретают персистирующие инфекции, вызванные представителями семейства Herpesviridae, первичная инфицированность которыми у населения нашей страны чаще происходит в дошкольном возрасте. Ближайший и отдаленный прогноз для человека, инфицированного герпесвирусами, зависит от наличия и степени выраженности иммунной дисфункции. Вместе с тем сами представители семейства Herpesviridae способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма, обуславливать лимфопролиферацию и хроническое воспаление [23. с 270-278].

Особенностью современного течения инфекционной патологии у детей является частое сочетание этиологических факторов – вирусов, бактерий, грибов и паразитарных патогенов. Микст-инфекции способствуют затяжному течению заболевания, хронизации патологии со стороны органов-мишеней (легких, ЛОР-органов), а также вовлечению в процесс других органов и систем [6. С.29-42; 12. с 1204-1222].

Рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с активной герпесвирусной инфекцией, у детей от 3 до 6 лет в 16% случаев – со стрептококковой, в 10% – с микоплазменной и в 4% – с хламидийной инфекциями. Продолжительный инфекционный процесс

сопровождается патологической пролиферацией лимфоидной ткани носо- и ротоглотки: аденоидов у 84% и миндалин у 26% детей от 3 до 6 лет. При этом у половины дошкольников определяется обильный рост условно-патогенных возбудителей (чаще золотистого стафилококка) из отделяемого верхних дыхательных путей. У часто болеющих школьников, несмотря на сохраняющуюся значимость инфекционных агентов (герпесвирусная инфекция – у 29%, стрептококковая – у 20%, обильный рост условно-патогенной флоры из отделяемого носо- и ротоглотки – у 1/3), отмечается высокая частота соматической патологии: хронический тонзиллит у 43% и хронический синусит у 14% детей старше 12 лет, аллергический ринит у 23% детей в возрасте от 7 до 17 лет. Хроническая болезнь верхних дыхательных путей у школьников в 21% случаев сопровождается симптомами вегетососудистой дистонии и в 14% – нарушениями ритма сердца. [26. С.481-485].

Установлено, что рекуррентные респираторные заболевания у детей от 1 года до 6 лет в 75% случаев ассоциированы с герпесвирусной инфекцией, у детей от 3 до 6 лет в 16% – со стрептококковой, в 10% – с микоплазменной и в 4% – с хламидийной инфекциями и сопровождаются патологической пролиферацией лимфоидной ткани у 84% детей от 3 до 6 лет с обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов.

Всем отобраным для исследования были проведены анализы крови на иммуноглобулин Е, аллергологический анализ крови, иммуноглобулин М и G на цитомегаловирус, герпесвирус I-II и VI типа, микоплазма, хламидия, вирус Эпштейн Барра и кандиды. При необходимости больные дети были направлены в бактериологическую лабораторию БОДММЦ и взяты мазки из носоглотки для бактериологического посева с определением чувствительности к антибиотикам.

В результате обследования 280 больных детей с респираторными симптомами установлено у 174 (62,2%) из них респираторные заболевания с

персистирующими инфекциями, у 106 (37,8%) пациентов отмечается респираторная атопия, мимикрирующая под симптомами респираторной инфекции. Следовательно, аллергия у детей в 37,8% случаев ассоциируется с рецидивирующим характером течения респираторных инфекций.

Изучение анамнеза и беседа с родителями, а также результаты анализов крови больных детей на специфические иммуноглобулины М и G, позволили уточнить спектр этиологических факторов у отобранных для обследования детей.

У детей раннего возраста (59) с повторными респираторными симптомами схожими к аллергии (-33больных, 55,9%) выявили:

- микоплазменная инфекция-7 (21,2%);
- хламидия-4 (12,2%);
- цитомегаловирус-2 (6,0%);
- герпесвирусная инфекция-5 (15,2%);
- сочетание микоплазмы и Candida-6 (18,2%);
- ЦМВ+герепес инфекция-9 (27,3%), рис.3.1.

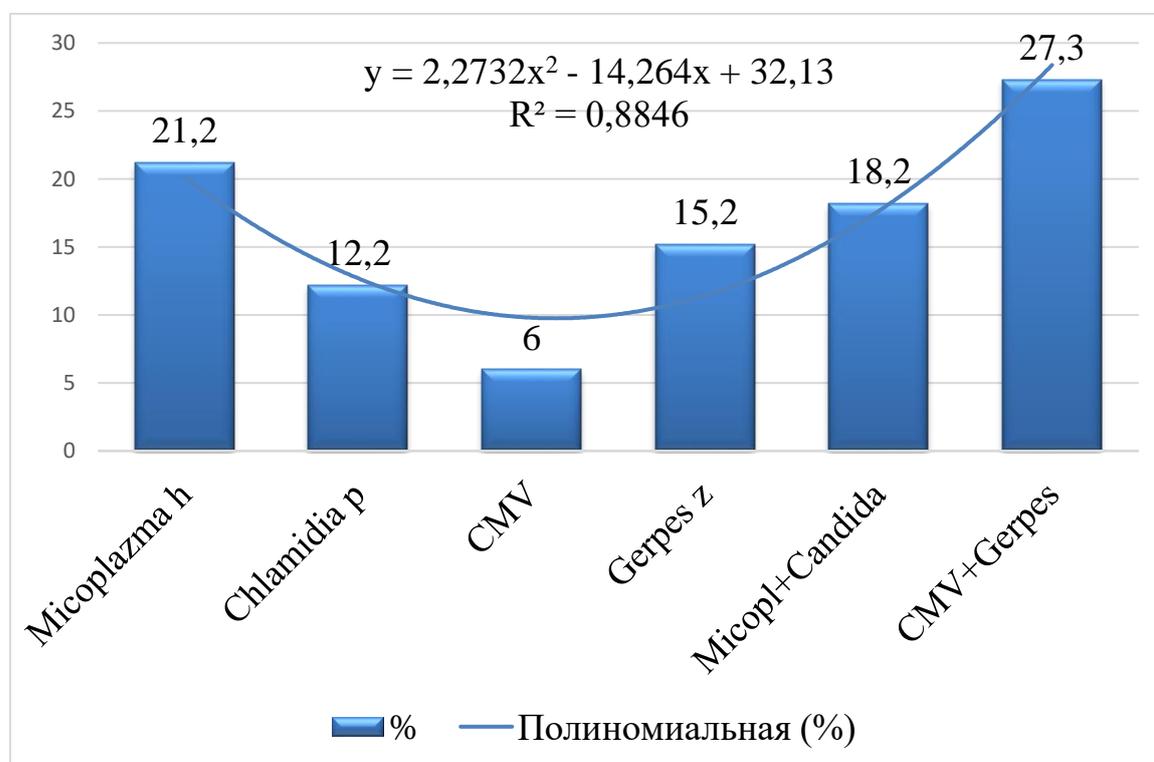


Рис. 3.1. Возбудители респираторных заболеваний у детей раннего возраста

Как видно из рисунка 3.1, у детей раннего возраста отмечается учащение случаев сочетания ЦМВ с герпесвирусной инфекцией-27,3%, а также случаи *Mycoplasma hominis* (21,2%) и *Chlamydiae pneumoniae*-12,2%. При этом необходимо учесть сочетание *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida*, что составляет-18,2% случаев.

Из всех дошкольников с РРИ (131), у 56 (42,7%) детей отмечались ежемесячные эпизоды респираторных заболеваний, у 75 (57,3%) отмечаются эпизоды от 6 до 10 раз со «светлым промежутком» круглогодично.

Изучение спектра этиологических факторов респираторных эпизодов у детей дошкольного возраста показало преимущественное учащение случаев сочетания ЦМВ с герпесвирусной инфекцией- 47 (35,8%) и *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* -41 (31,3%). Отдельные случаи *Mycoplasma pneumoniae* были у 33 больных детей (25,2%), *Chlamydia pneumoniae* -у 3 больных (2,3%), случаи *Candida* выявили у 7 (5,4%) больных дошкольного возраста, рис.3.2.

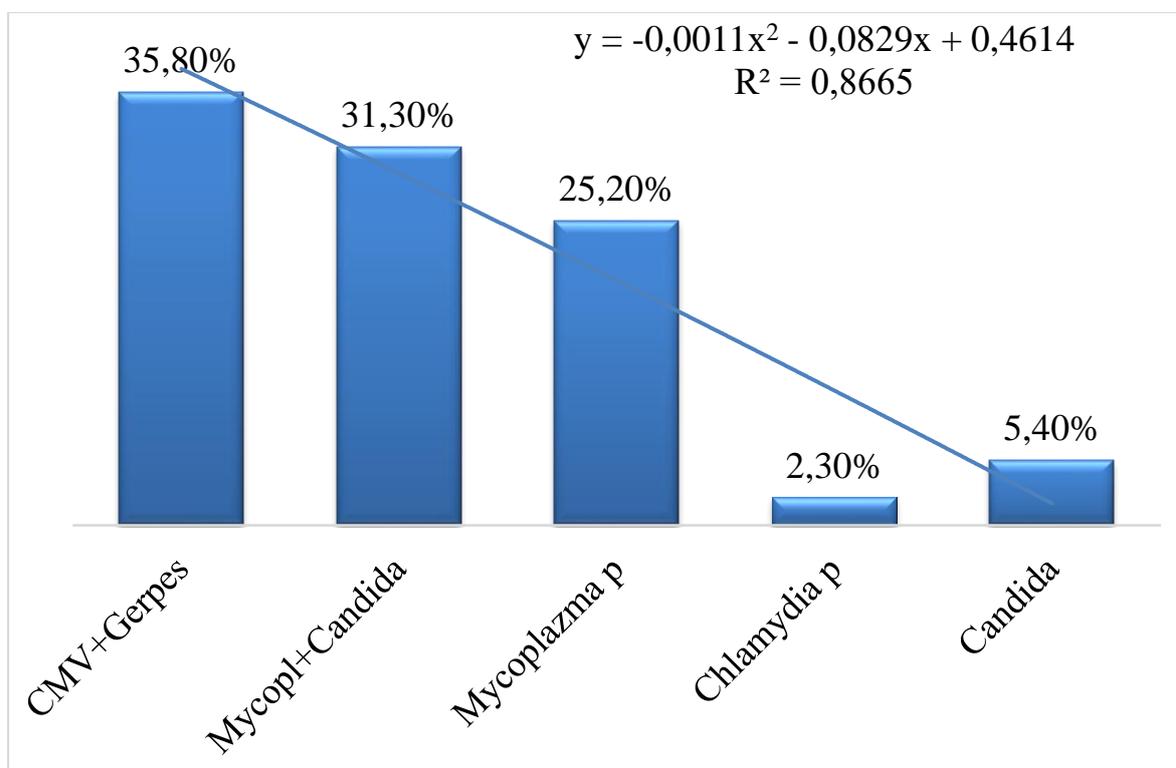


Рис. 3.2. Возбудители респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста

Характерно было также наличие других сопутствующих заболеваний у детей школьного возраста. Полученные результаты исследования по изучению спектра этиологии респираторных заболеваний показали преобладание вирус-вирусной и вирус-грибковой ассоциации в зависимости от возраста детей, рис.3.3.

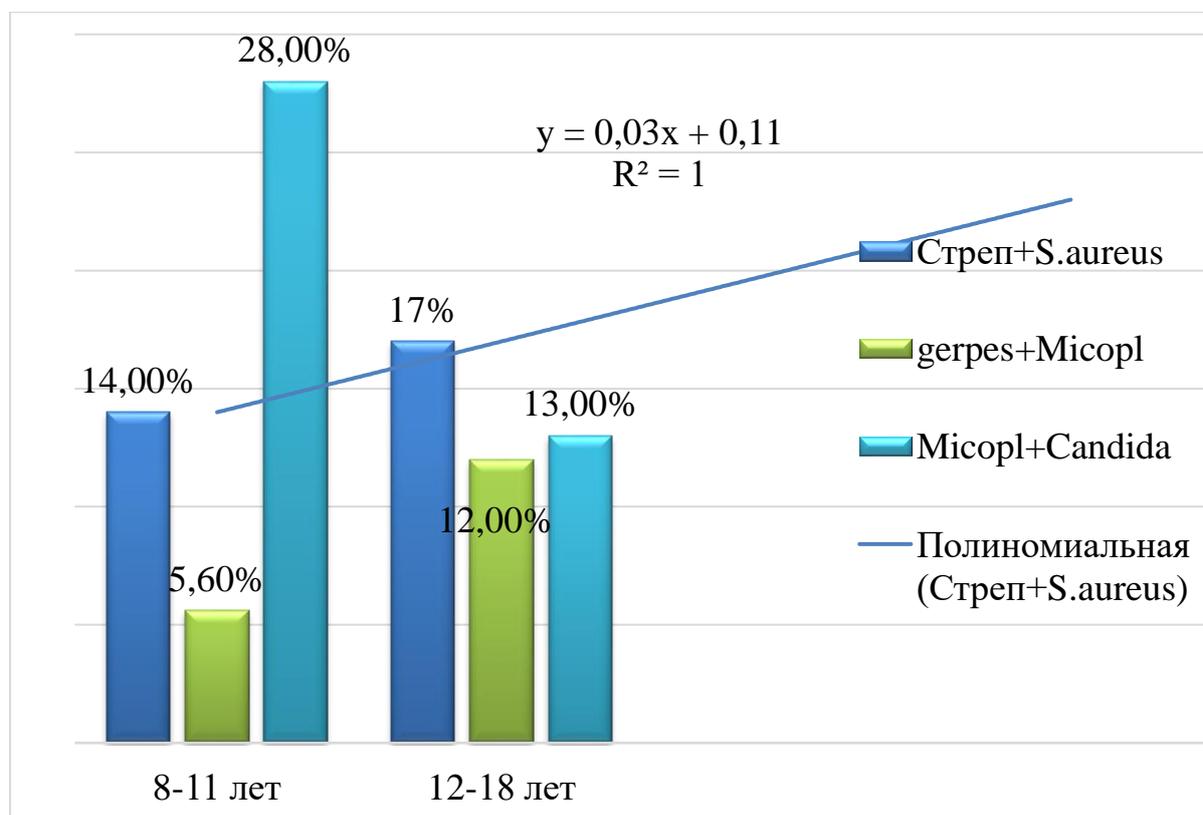


Рис. 3.3. Частота вирус-бактериальных ассоциаций при респираторных заболеваниях у детей школьного возраста

В наших исследованиях из всех детей в возрасте 8-11 лет (25), у 7 (28,0%) установлены РРИ, а респираторная аллергия установлена у 18 (72,0%). У школьников старшего класса (12-18 лет), в 3-случаях (27,3%) установлены РРИ и у 8 детей (72,7%) установлена респираторная аллергия. Результаты показывают учащение случаев аллергии в 2,6 раза, как у детей младшего, так и старшего школьного возраста.

При также выявили кариес зубов-11 (44%), тонзиллиты-11 (44%), аденоидные вегетации- 7 (28%), синуситы-7 (28%) как сопутствующие

заболевания у детей с бронхитами- 15 (41,7%), внебольничными пневмониями-21 (58,3%).

Всем детям школьного возраста были проведены микробиологические исследования носоглоточного секрета. В результате были установлены случаи коинфекции в зависимости от возраста детей, рис.3.4.

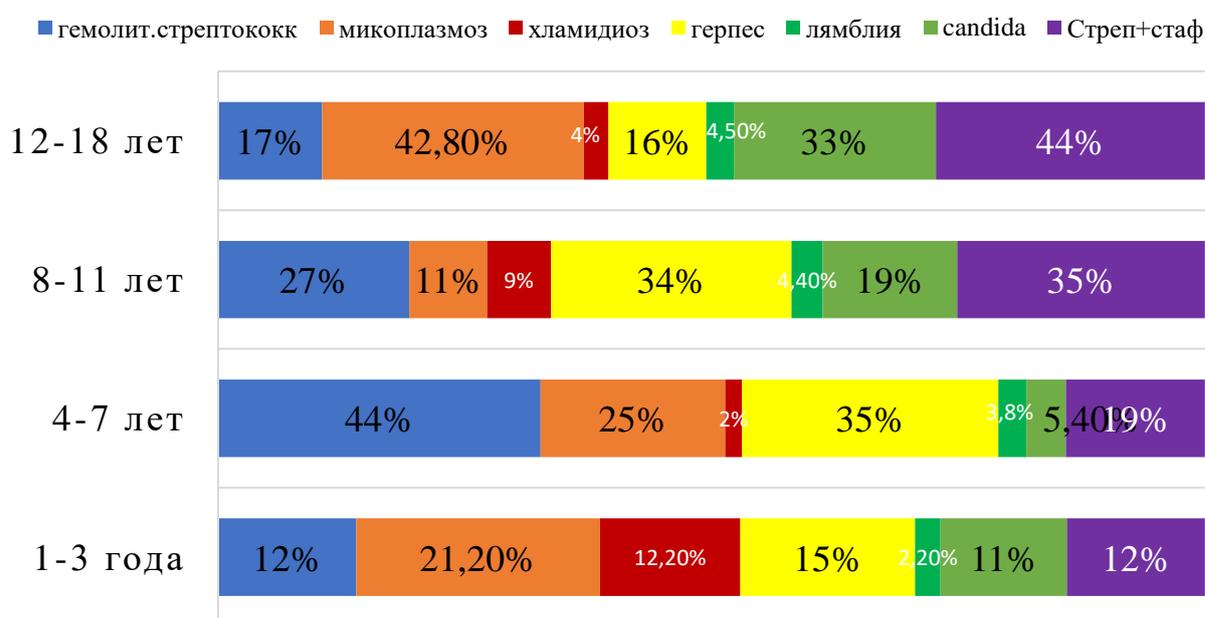


Рис. 3.4. Коинфекции при респираторных заболеваниях у детей

Выявили характерный подъем случаев респираторных заболеваний у детей в виде ассоциации *Streptococcus gemolyticus* + *Staphylococcus aureus*, рис.3.4.

При этом ассоциация герпес вирусной инфекции с микоплазменной чаще встречается у детей в возрасте 12-18 лет и составляет 12% случаев.

Ассоциация микоплазменной инфекции с кандидозной встречается у детей при респираторных заболеваниях в возрасте 1-3 года- 18,2%, 4-7 лет- 31,3%, 8-10 лет-28,0%, 12-18 лет-13%. Следовательно, ассоциация микоплазмы с кандидой больше встречается у детей дошкольного -31,3% и младшего школьного возраста-28%.

В ходе исследования выявили случаи ассоциации ЦМВ с герпесвирусной инфекцией у детей раннего возраста-27,3% и дошкольного возраста-35,8%.

Таким образом, изучение этиологии респираторных заболеваний у детей позволило установить случаи коинфекции у детей с РРИ, также с атопией. Респираторные заболевания с персистирующими инфекциями в наших исследованиях составляет 62,2%, что в 1,64 раза больше, чем сочетание с атопией у детей. Выявили характерные возбудители респираторных заболеваний в зависимости от возраста:

- у детей раннего возраста в структуре этиологии РРИ, похожие на симптомы аллергии преобладают *Mycoplasma hominis* (21,2%), ассоциация *Mycoplasma pneumoniae* и *Candida*-18,2%, герпесвирусная инфекция-15,2%, *Chlamydia pneumoniae*-12,2% и CMV-6%;

-у детей дошкольного возраста отмечается преимущественное учащение случаев сочетания CMV с *herpesviridae* -35,8% и *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* -31,3%. Отдельные случаи *Mycoplasma pneumoniae* были установлены в 25.2% случаев, а случаи *Chlamydia pneumoniae* составили 2,3%, случаи *Candida* выявили в 5,4% случаев у детей дошкольного возраста.

При этом характерна была ассоциация вирусов между собой (CMV+ герпес), бактерий между собой (*St. aureus*+ *S. hemolyticus*), микоплазменно-грибковая (*Mycoplasma pneumoniae* с *Candida*), и ассоциация паразитарная (лямблиоз).

Следовательно, установленные возрастные особенности ассоциации возбудителей респираторных заболеваний позволяют ранней диагностике и дифференциальной диагностике респираторных заболеваний на фоне атопии и коинфекции. А также выявленные результаты исследования способствуют правильному выбору метода антибактериальной, противовирусной и противоаллергической, а также антипаразитарной терапии.

3.2. Причинные факторы респираторных аллергозов у детей

Известны аллергизирующие эффекты как самих вирусов, так и продуктов их распада. Вирусная инфекция является триггером для формирования аллергических болезней органов дыхания.

Респираторные инфекции у детей нередко протекают с осложнениями (присоединением воспалительных процессов в бронхах, легких, околоносовых пазухах и т.д.) и провоцируют частые и длительные обострения уже имеющейся хронической патологии, в частности, бронхиальная астма (БА) [16. 29-32с; 27].

Из всех отобранных для исследования 280 детей с респираторными симптомами у 106 (37,8%) установлена аллергическая сенсibilизация разной степени реактивности в зависимости от возраста.

Возрастная структура показала преобладание случаев респираторных аллергозов у детей дошкольного возраста-54 (50,9%), рис.3.5.

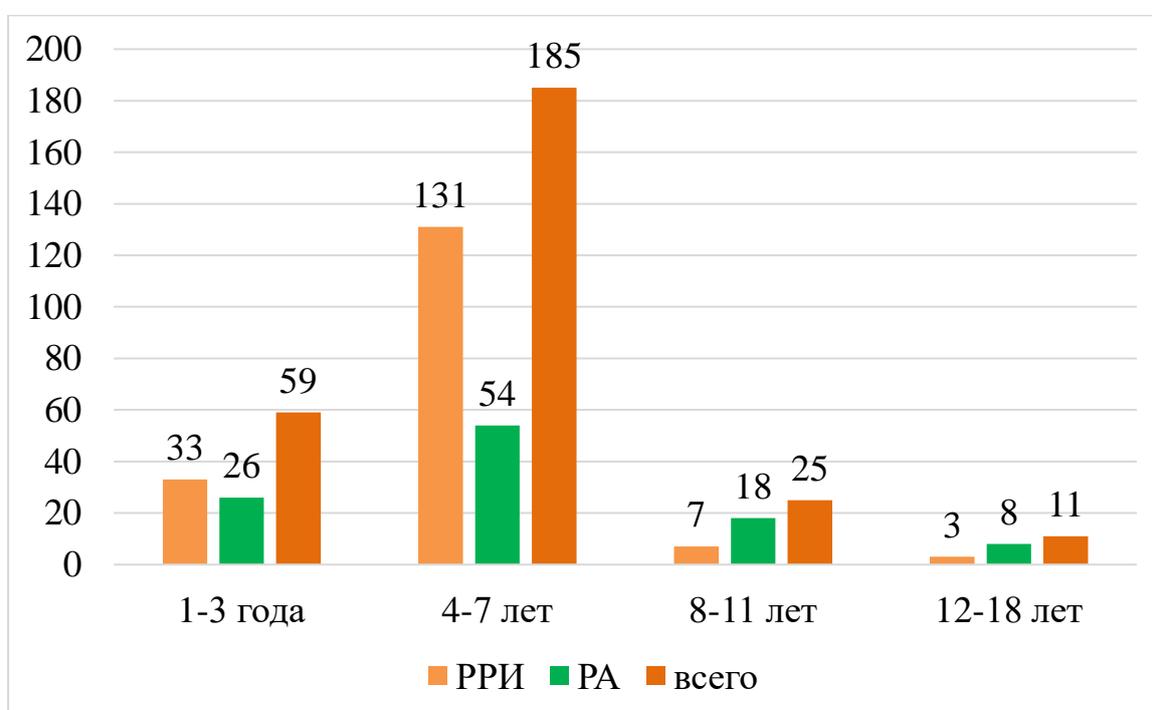


Рис.3.5. Распределение больных детей по нозологии

Результаты изучения спектра аллергической сенсibilизации показали, что у детей раннего возраста с респираторными проявлениями аллергии имеются сенсibilизации на пищевые аллергены. При этом степень реактивности к аллергенам составляет в среднем на:

- смесь пищевых продуктов- $1,6 \pm 0,41$ МЕ/мл;
- смесь фруктов – $0,2 \pm 0,02$ МЕ/мл,

- коровье молоко- $0,6 \pm 0,09$ МЕ/мл,
- казеин- $0,4 \pm 0,01$ МЕ/мл,
- смесь овощей- $1,7 \pm 0,18$ МЕ/мл,
- смесь рыб- $2,3 \pm 0,28$ МЕ/мл,
- смесь злаков- $0,9 \pm 0,13$ МЕ/мл, рис.3.2.2.

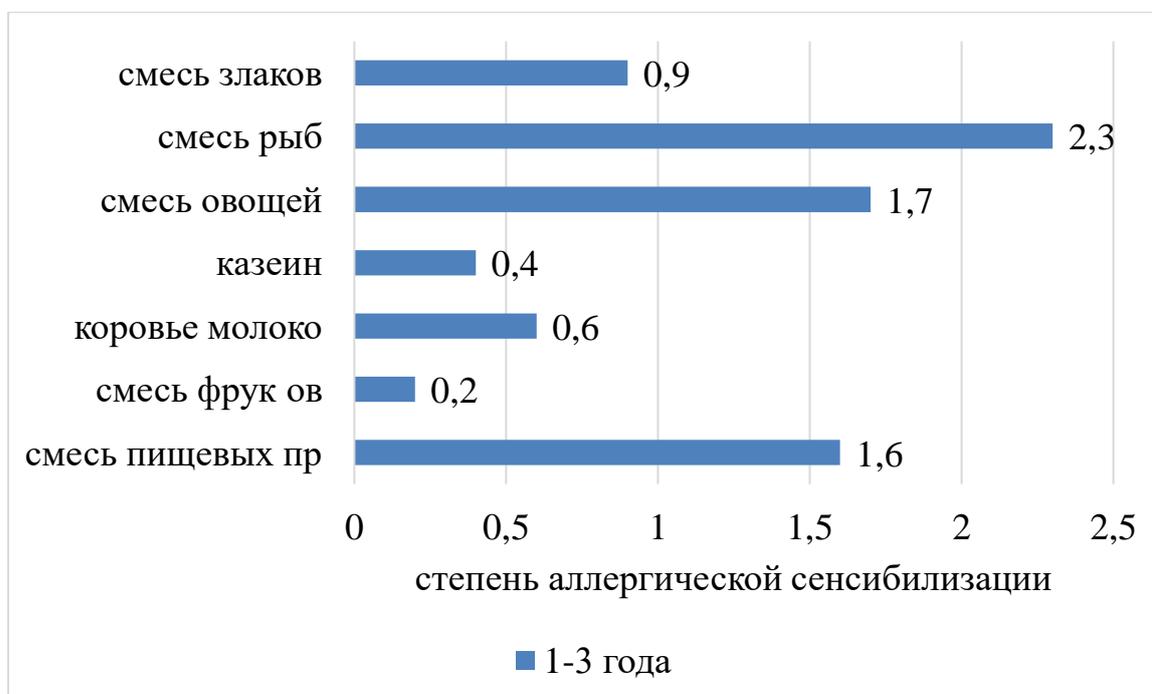


Рис. 3.6. Степень и виды аллергической сенсibilизации у детей раннего возраста

Полученные результаты показывают у детей раннего возраста с РА в 69,3% случаев отмечаются респираторные проявления пищевой аллергии-18 (69,3%). Клиническая картина респираторных проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста показала бронхообструктивный синдром, ринорею и экзотит.

У 8 детей раннего возраста наряду с респираторными, были установлены симптомы атопического дерматита, что послужило основанием поставить диагноз «дермо-респираторный синдром»-30,7%.

У больных детей дошкольного возраста выявили более широкий спектр сенсibilизации к различным аллергенам с разной степенью реактивности. В

частности, аллергическая реактивность к смеси аллергенов в среднем составила на:

-домашнюю пыль (m1-m3-m5-m6-d1-d2-h1) - $1,9 \pm 0,02$ МЕ/мл;

-смесь луговых трав (g3-g4-g5-g6-g8) - $3,4 \pm 0,5$ МЕ/мл;

-смесь сорных трав (w1-w6-w7-w10-w19) - $4,2 \pm 0,08$ МЕ/мл;

-смесь пищевых продуктов(f20-f25-f33-f44-f84-f87-f92-f95) - $1,9 \pm 0,01$

МЕ/мл, рис.3.7.

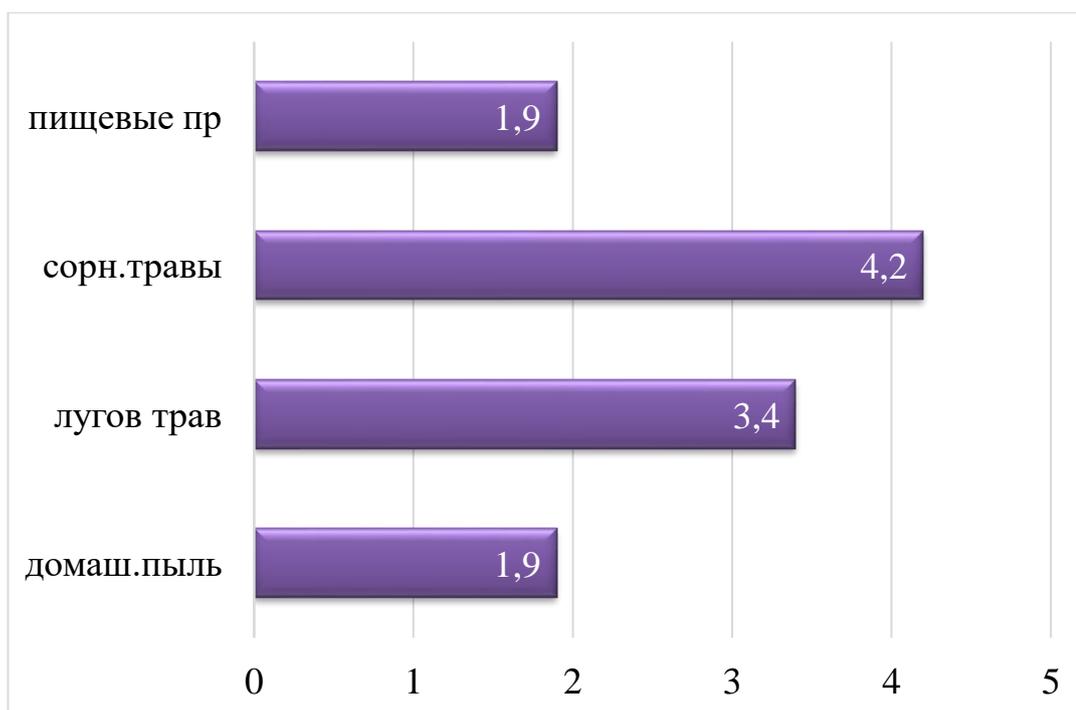


Рис. 3.7. Степени реактивности к аллергенам у детей дошкольного и школьного возраста

Смесь домашней пыли состоит из (m1-m3-m5-m6-d1-d2-h1) смеси *Penicillium notatum*+*Aspergillus fumigatus*+ *Candida albicans*+ *Alternaria alternata* (tenuis) + *Dermatophagoides pteronyssinus*+ *Dermatophagoides farinae*+ домашняя пыль, на что у детей выявили среднюю реактивность- $1,9 \pm 0,02$ МЕ/мл.

Смесь луговых трав (g3-g4-g5-g6-g8) состоит из ежа сборная + овсяница луговая + плевел + тимофеевка + мятлик луговой, реактивность у детей была высокая - $3,4 \pm 0,5$ МЕ/мл.

Смесь аллергенов сорных трав (w1-w6-w7-w10-w19) составили амброзия обыкновенная + полынь обыкновенная + нивяник + марь белая + постенница лекарственная, а реактивность составила $2,2 \pm 0,68$ МЕ/мл, что соответствует высокому классу сенсибилизации.

Таким образом, анализ спектра сенсибилизации у отобранных для обследования детей показал высокую и среднюю реактивность на изученные аллергены домашней пыли, сорных и луговых трав, а также пищевой смеси.

У детей раннего возраста установлены респираторные проявления пищевой аллергии (69,3%) с сенсибилизацией на смесь пищевых продуктов-1,6 МЕ/мл и смесь овощей-1,7 МЕ/мл. В клинической картине респираторных проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста доминируют бронхообструктивный синдром, ринорея и экзоотит.

У детей дошкольного возраста установлена высокая реактивность к аллергенам сорных (4,2 МЕ/мл) и луговых трав (3,4 МЕ/мл), средняя реактивность к аллергенам домашней пыли (1,9 МЕ/мл) и пищевой смеси (1,9МЕ/мл). Клиническая картина РА у пациентов данного возраста проявилась преимущественно в виде ринита (20,4%), риноконъюнктивита (16,7%), обструктивного бронхита (24%) и бронхиальной астмы (38,9%).

Полученные результаты изучения аллергической степени реактивности к аллергенам у детей с РРИ при коинфекции показывает необходимость изучения клинических проявлений респираторных аллергозов с учетом аллергической сенсибилизации и возраста. А также результаты исследования диктуют важность изучения иммунологических параметров крови для разработки конкретных критериев постановки правильного диагноза, аллергия или инфекция. Ко всему выше приведенными относится и необходимость исключения атопической пневмонии у детей с респираторными симптомами похожими аллергии, дифференциальная диагностика атопической пневмонии при коинфекции и при коморбидности.

Г Л А В А IV. КЛИНИКО- ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНЫХ АЛЛЕРГОЗОВ У ДЕТЕЙ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются наиболее распространенными в детском возрасте, на их долю приходится до 90% всех регистрируемых случаев заболеваний. При этом дети, склонные к аллергии, болеют ОРИ чаще и тяжелее сверстников. Аллергия как преморбидный фон у этой группы пациентов нередко определяет особенности течения респираторной инфекции и, кроме того, повышает риск возникновения аллергических реакций на применяемые медикаменты. Под аллергией принято понимать реакции повышенной чувствительности организма к веществам различной природы. Этот термин впервые был введен в 1906 г. австрийским педиатром К. Пирке. В течение последних лет отмечается существенный рост частоты и степени выраженности аллергических заболеваний (АЗ): аллергического ринита и конъюнктивита, бронхиальной астмы, атопического дерматита, крапивницы, аллергии на укусы насекомых (инсектной аллергии), ангионевротического отека Квинке, острых токсико-аллергических реакций, анафилактического шока. По социально-экономическому ущербу и распространенности, прежде всего среди детей и молодого населения, а также по влиянию на уровень здоровья и качество жизни пациентов АЗ выходят на лидирующие позиции. По данным мировой статистики, АЗ подвержено до 40% населения Земли.

В основе АЗ в подавляющем большинстве лежит IgE опосредованная аллергическая реакция I типа на повторный контакт с аллергеном с развитием аллергического воспаления. [20.].

4.1. Характеристика клинических признаков респираторных аллергозов у детей с учетом возраста

С целью тщательного анализа и определения ведущих клинико-лабораторных симптомов респираторных аллергозов у детей с учетом

возрастных особенностей и анатомо- физиологических особенностей органов дыхания, больных детей распределили на возрастные группы:

- 1-группу составили 45 больных детей с РА в возрасте 1-3 года;
- 2-группу составили 61 больных детей с РА в возрасте 3-7 лет;
- 3-контрольную группу составили 30 здоровых детей в возрасте 1-7 лет.

В группу здоровых детей включали детей с отрицательными результатами анализа крови на аллергены.

При сборе анамнеза уделяли внимание на давность заболеваемости и ее кратности, аллергологическому анамнезу.

При отборе больных детей для исследования учитывали возраст (1-7 лет), сезонность и наследственная склонность к аллергии. Минимальный срок давности заболевания при этом составляет -1 год, а максимальный срок давности РА -5 лет.

При лабораторной диагностике аллергических состояний всем детям были выполнены серологические тесты для определения содержания общего IgE.

Все дети с повышенным содержанием общего IgE были направлены на консультацию к аллергологу-иммунологу.

Результаты изучения спектра аллергической сенсибилизации показали, что у детей раннего возраста (1-3 года) с респираторными проявлениями аллергии имеются сенсибилизации на пищевые аллергены:- смесь пищевых продуктов- $1,6 \pm 0,41$ МЕ/мл; -смесь фруктов – $0,2 \pm 0,02$ МЕ/мл, -коровье молоко- $0,6 \pm 0,09$ МЕ/мл, -казеин- $0,4 \pm 0,01$ МЕ/мл, -смесь овощей- $1,7 \pm 0,18$ МЕ/мл, -смесь рыб- $2,3 \pm 0,28$ МЕ/мл, -смесь злаков- $0,9 \pm 0,13$ МЕ/мл. Установленная степень сенсибилизация на пищевые аллергены у детей с РА свидетельствует о явлении полисенсибилизации при РА.

У больных детей дошкольного возраста выявили более широкий спектр сенсибилизации к аллергенам домашней пыли- $1,9 \pm 0,02$ МЕ/мл; -смеси луговых трав - $3,4 \pm 0,5$ МЕ/мл; -смеси сорных трав - $4,2 \pm 0,08$ МЕ/мл; -смеси пищевых продуктов - $1,9 \pm 0,01$ МЕ/мл, рис.4.1.1.



Рис.4.1. Степени реактивности к аллергенам у детей

Анализ спектра сенсibilизации у отобранных для обследования детей показал высокую и среднюю реактивность на аллергены домашней пыли, сорных и луговых трав, а также пищевой смеси.

У родителей отобранных для обследования детей также была выявлена сенсibilизация к сорным, луговым травам, домашней пыли и пищевым ал-лергенам. При этом установлено раннее проявление респираторной аллергии у детей, родители которых имеют аллергию к сорным травам, что составляет в наших исследованиях -47% случаев совпадения с родительской сенсibilизацией.

У детей раннего возраста наряду с респираторными, были установлены симптомы атопического дерматита, что послужило основанием поставить диагноз «дермо-респираторный синдром»-30,7%. В клинической картине респираторных проявлений пищевой аллергии у детей раннего возраста показала бронхообструктивный синдром, ринорею и экзоотит.

В ходе исследования и обследования детей выявили особенности клинической картины РА (без дерматита) у детей раннего возраста (1-3 год), что характеризовалась проявлением таких симптомов как, затрудненное носовое дыхание из-за отека слизистой носа (84,5%%), ринит с ринореей (64,5%), шумное дыхание (68,8%%), конъюнктивит (28,9%), кашель (53,4%),

одышка (64,5%). Особенно отмечается усиление кашля и одышки в ночное время у 33 детей, что составила -73,4 %.

Сочетание клинических симптомов РА у детей раннего возраста составила:

- затрудненное носовое дыхание из-за отека слизистой носа + кашель- у 17 (37,8%) больных детей;

- ринит с ринореей+ шумное дыхание+ конъюнктивит + кашель- у 11 (24,5%) больных детей;

-кашель+шумное дыхание+ одышка+заложенность носа- у 13 (28,9%) больных;

-кашель+одышка+ шумное дыхание-4 (8,9%).

На рисунке 4.2. показаны наглядные симптомы клинической картины РА у детей раннего возраста с доверительной вероятностью 0,95.

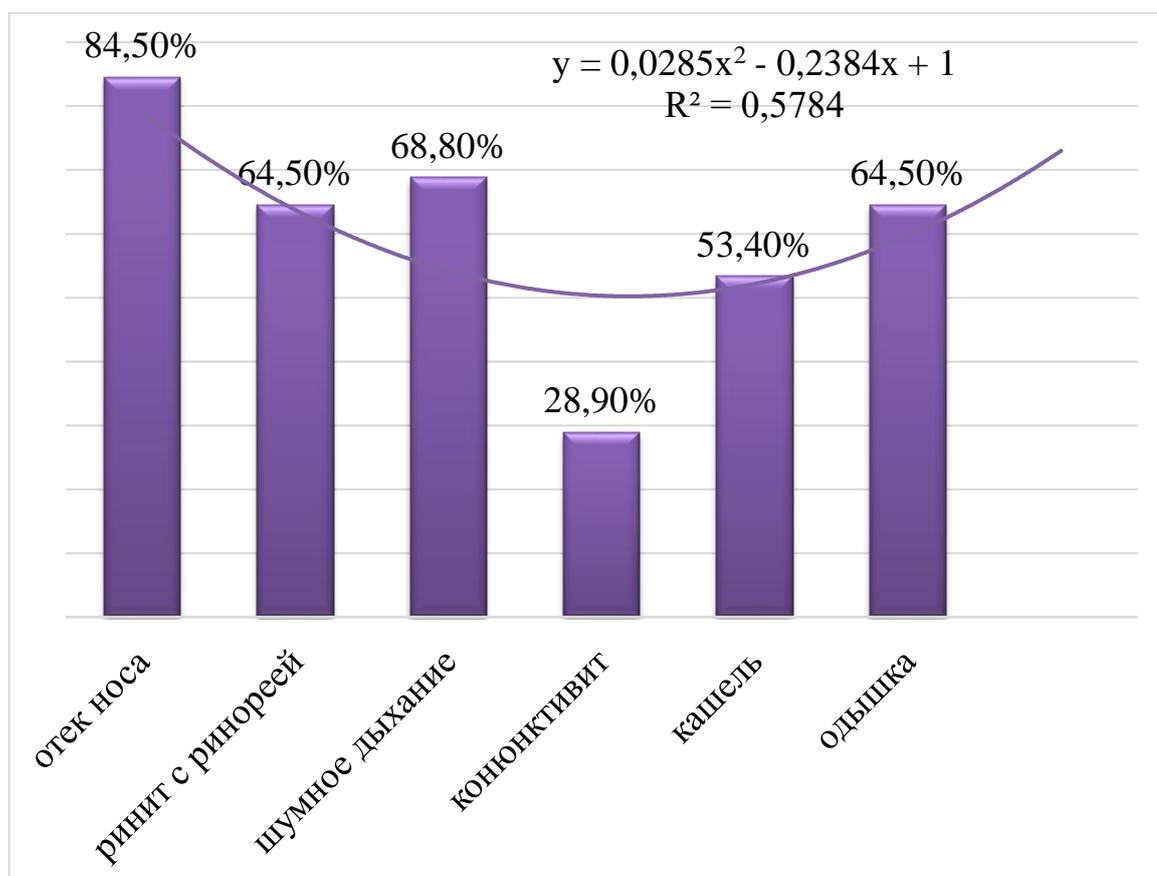


Рис. 4.2. Клинические симптомы респираторных аллергозов у детей раннего возраста с 5% величиной погрешности (с доверительной вероятностью 0,95)

При этом величина достоверности аппроксимации равна $R^2 = 0,6305$. Следовательно, у детей раннего возраста в клинической картине РА преимущественно наблюдается затрудненное носовое дыхание из-за отека слизистой носа (84,5%), ринореей (64,5%) в сочетании с шумным дыханием (68,8%), одышкой (64,5%) и кашлем (53,4%). Конъюнктивит при этом отмечается в 2,3 раза меньше, чем ринит с ринореей. В отличие от детей раннего возраста, клинические симптомы РА у детей дошкольного возраста (3-7 лет) несколько отличаются своим проявлением и частотой. Наряду со всеми изученными клиническими симптомами РА, отмечается учащение случаев бронхообструктивного синдрома (БОС)-21,3%. При этом следует отметить высокий процент сочетания БОС с риноконъюнктивитом, что составляет 50,8% случаев, рис.4.3.

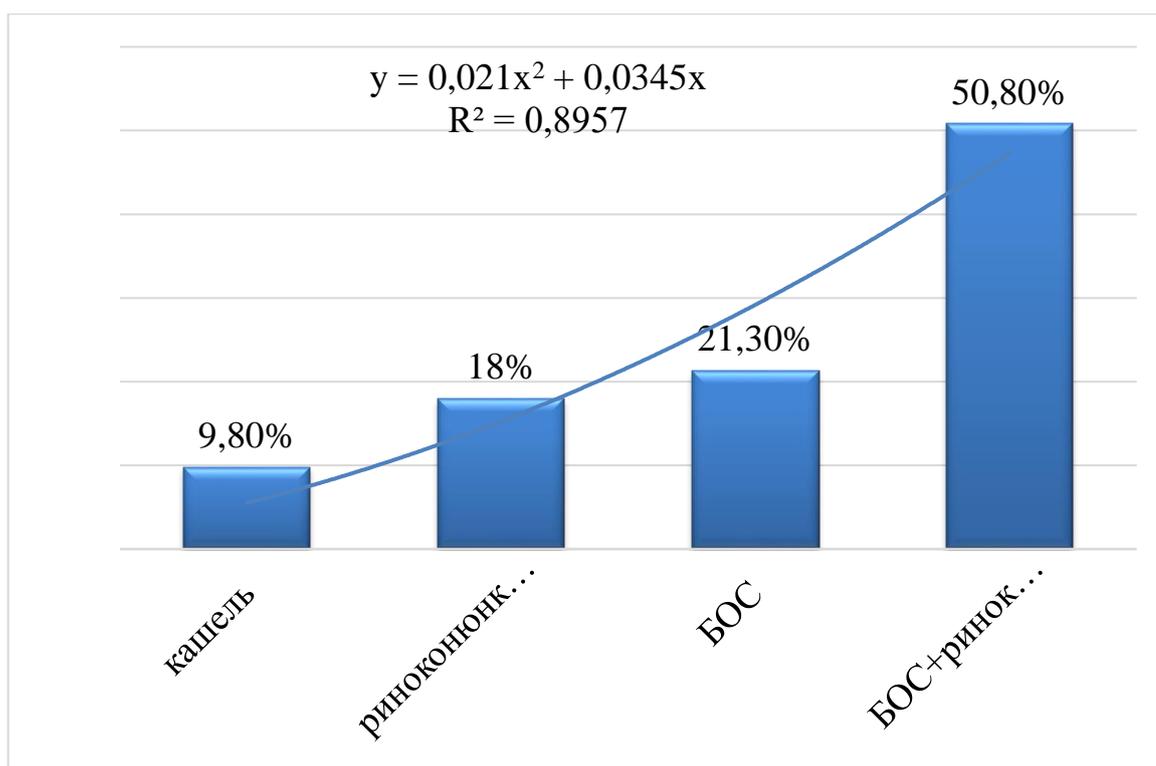


Рис. 4.3. Клинические симптомы респираторных аллергозов у детей дошкольного возраста с 5% величиной погрешности (с доверительной вероятностью 0,95)

Частота симптома кашля у детей дошкольного возраста составляет 9,8%, а риноконъюнктивита -18,0%.

На рисунке 4.3. наглядные симптомы клинической картины РА у детей дошкольного возраста с 5% величиной погрешности. При этом величина достоверности аппроксимации равна $R^2 = 0,9016$, что подтверждает достоверность полученных результатов с доверительной вероятностью 0,95.

Таким образом, оценка клинических симптомов РА у детей показала возрастные особенности их проявления. У детей раннего возраста при РА преимущественно наблюдается затрудненное носовое дыхание из-за отека слизистой носа (84,5%), а также частое проявление ринореи, сочетание шумного дыхания с одышкой (64,5%) и кашлем (53,4%). У детей дошкольного возраста в клинической картине РА отмечается учащение случаев БОС с риноконъюнктивитами (-50,8%).

Соответственно с возрастом у детей отмечается полиморфизм клинической симптоматики РА с преобладанием БОС и риска его перехода в бронхиальную астму (БА).

По данным результатов многочисленных исследований установлено, что у больных с аллергией в организме имеет место постоянный уровень минимального аллергического воспаления. Минимальное персистирующее воспаление (Minimal Persistent Inflammation, MPI) — одно из ключевых понятий в аллергологии. Минимальное персистирующее воспаление может быть определено как воспалительный процесс, который постоянно протекает (даже при отсутствии симптоматики) у пациентов с аллергией, подвергающихся воздействию аллергенов. Минимальное персистирующее воспаление характеризуется инфильтрацией тканей «воспалительными клетками» (эозинофилами и нейтрофилами), а также экспрессией (активацией) молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). [19. с.37-52.]

Из-за влияния вирусно-бактериальных инфекций на течение аллергии очень сложно складывался отбор больных с РА для исследования. Поэтому решили изучать течение РА при коинфекции у детей. Клинические симптомы респираторной аллергии схожи к симптомам респираторных инфекций, поэтому четкая диагностика и дифференциальная диагностика респира-

торных заболеваний и аллергозов помимо аллергологических анализов, требует проведения микробиологических, вирусологических и иммунологических исследований.

Все вышеприведенные выводы доказывают, что прогнозирование исхода РА у детей будет достоверным и значимым с учетом этиологических факторов, наследственной предрасположенности (с генеалогической картой) и иммуно-биохимических показателей сыворотки крови, слюны, ротовой жидкости и др.

Таким образом, вышеприведенные полученные результаты характеристики клинической картины РА у детей в зависимости от возраста позволили заключению о том, что

-у детей раннего возраста преимущественно наблюдается затрудненное носовое дыхание из-за отека слизистой носа в сочетании с шумным дыханием, кашлем и одышкой (66,7%).

-у детей дошкольного возраста в клинической картине РА отмечается преобладание БОС с риноконъюнктивитами (50,8%).

Установленные особенности клинических проявлений РА у детей в зависимости от возраста и давности заболевания подтверждают состояние минимального персистирующего аллергического воспаления при этом. Поэтому у больных детей начиная с раннего возраста, по истечению времени и срока заболеваемости отмечается полиморфизм клинической симптоматики РА. На фоне учащения эпизодов БОС, формируется гиперреактивность бронхов и повышается риск трансформации РА в БА. Учитывая социальное значение БА, для сохранения здоровья детей и поддержания качества жизни в период роста и развития организма целесообразно проведение превентивных мероприятий по снижению риска перехода РА в БА уже в раннем детском возрасте. Для разработки превентивных мероприятий необходимо проведение комплексных клинко-инструментальных научных исследований на молекулярно-генетическом уровне.

4.2. Оценка лабораторных показателей при респираторных аллергиях у детей с учетом возраста

Исследования последних лет показали, что симптомы аллергии не могут более рассматриваться как единственный маркер аллергического заболевания. Видимая аллергическая симптоматика — только «пик аллергического айсберга». При этом воспаление и сенсибилизация, играя огромную роль в патогенезе, никак не проявляются, но обязательно присутствуют при АЗ. Такие АЗ, как бронхиальная астма, атопический дерматит и аллергические риниты, даже в период клинической ремиссии должны рассматриваться как хронические воспалительные заболевания, а пациенты с аллергией всегда предрасположены к развитию вторичного бактериального воспаления. [21. с.398-409].

Таким образом, минимальное персистирующее воспаление у детей, склонных к аллергии, не выражается в каких-то ярких клинических проявлениях. Однако при попадании в организм аллергена воспалительный процесс активизируется, сочетаясь с развитием аллергической реакции. Следует также учитывать, что такой эффект способны вызвать не только аллергены, но и непосредственно сами возбудители ОРИ. [19. С 185-192].

В ходе исследования пациентов, отобранных для изучения лабораторных показателей в зависимости от возраста установлено снижение уровня гемоглобина до $103,68 \pm 3,7$ г/л, табл.4.2.1.

Таблица 4.2.1.

Общие лабораторные показатели крови при респираторных аллергиях у детей раннего возраста, (M±m)

Показатели крови	Контрольная группа n=30	1- Основная группа, n=45
Нб г/л	114,7±3,36	103,68±3,7*
Эритроциты (10^{12})	3,58±0,56	2,92±0,11

Лейкоциты (10^9)	4,28±0,34	7,11±1,5
Лимфоциты	46,6±2,12	41,8± 8,67
Палочкоядерные лейкоциты	2,8±0,79	3,5 ±1,26
Сегментоядерные лейкоциты	49,6±2,8	54,6± 9,4
эозинофилы	2,5±0,7	8,54± 2,9*
тромбоциты	218400±5600	229823±4130
СОЭ (мм/ч)	5,11± 0,39	6,48 ±1,6
Начало ВСК	3,28± 0,33	3,34± 0,41
Конец ВСК	3,64± 0,32	3,54 ±0,44

Примечание: *-значение достоверно по отношению показателя группы контроля - $p < 0,005$

Сравнительная оценка показателей общего анализа крови у больных детей раннего возраста с РА позволила выявить достоверное повышение содержания эозинофилов до $8,54 \pm 2,9\%$, против контрольных значений- $2,5 \pm 0,7\%$.

Другие параметры общего анализа крови при этом имеют статистически не значимый сдвиг в сторону повышения лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов. Полученные результаты подтверждают наличие других сопутствующих заболеваний при РА у детей исследуемой группы.

Биохимические параметры крови у больных детей 1-группы с РА в возрасте 1-3 года показали повышение АЛТ в 1,9 раза, АСТ в 2,4 раза по отношению значений контрольной группы- $22,5 \pm 2,5$ мкмоль/л, $22,1 \pm 2,68$ мкмоль/л, соответственно, табл.4.2.2.

Таблица 4.2.2.

Биохимические показатели крови при респираторных аллергиях у детей раннего возраста

Показатели крови	Контрольная	1- Основная
------------------	-------------	-------------

	группа n=30	группа, n=45
АЛТ	22,5±2,5	44,9±5,75*
АСТ	22,1±2,68	45,3±4,3*
Общий билирубин	10,28±1,67	9,72±1,23
мочевина	5,1±0,78	4,78± 0,34
креатинин	57,2±6,9	61,4 ±8,8
Кальций	2,1±0,08	1,95± 0,06
Глюкоза(ммоль/л)	3,76±0,26	3,7±0,71
Общий белок (г/л)	64,3±2,78	56,2±4,3
СРБ (мг/л)	2,17± 0,08	7,9 ±2,8*

Примечание: *-значение достоверно по отношению показателя группы контроля -
p<0,005

Полученные результаты показывают вовлечение печени в патологический аллергический процесс. Повышение печеночных аминотрасфераз при РА у детей подтверждает мнение Матниязовой З.Т.(2024) о том, что респираторная аллергия протекает на фоне системного воспаления с поражением печени у детей.

При РА у детей отмечается повышение маркеров повреждения печени без морфологических её изменений, которое указывает на необходимость изучения иммуно-биохимических параметров крови, состояние синтеза цитокинов при РА для изучения патомеханизмов развития и исхода респираторной аллергии [28. С. 239-242].

Отношение АСТ/АЛТ, в наших исследованиях показывает равное единице (АЛТ-44,9±5,75 ед/л равно АСТ -45,3±4,3 ед/л), что может быть признаком действия аллергенов или гепатотоксичных препаратов.

Известно, что СРБ — это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под действием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухолей – альфа и в особенности интерлейкина-6) его синтез увеличивается уже через 6

часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления. Протеин активирует клетки иммунитета, выводит токсичные вещества, блокирует аутоиммунные реакции.

В ходе исследования у пациентов 1-группы выявили повышение уровня СРБ при РА в 3,6 раза против контроля- $2,17 \pm 0,08$ мг/л. Это позволяет вывести о том, что в первые 48 часов попадания аллергена в организме происходит активный синтез СРБ печенью. Важен учет пути попадания аллергена при этом. При РА обычно попадают аллергены ингаляционным путем через органы дыхания. Но если ребенок находился на исключительно искусственном вскармливании, в раннем грудном возрасте могут быть явления пищевой аллергии. Все это подтверждает факт вовлечения печени в аллергический процесс.

С целью изучения течения РА у пациентов в катамнезе, проводили исследования по изучению общелабораторных и биохимических показателей крови в дошкольном возрасте. Результаты показали достоверное повышение содержания эозинофилов в 3,9 раза против контрольных показателей- $2,5 \pm 0,7\%$, табл.4.2.3.

Таблица 4.2.3.

Общие лабораторные показатели крови при респираторных аллергиях у детей дошкольного возраста

Показатели крови	Контрольная группа n=30	2- Основная группа, n=61
Нв г/л	$114,7 \pm 3,36$	$110,0 \pm 4,2$
Эритроциты (10^{12})	$3,58 \pm 0,56$	$3,65 \pm 0,5$
Лейкоциты (10^9)	$4,28 \pm 0,34$	$7,37 \pm 1,6$
Лимфоциты	$46,6 \pm 2,12$	$32,7 \pm 9,0$
Палочкоядерные лейкоциты	$2,8 \pm 0,79$	$3,23 \pm 1,4$
Сегментоядерные	$49,6 \pm 2,8$	$60,7 \pm 11,4$

лейкоциты		
эозинофилы	2,5±0,7	9,82± 2,6*
тромбоциты	218400±5600	234969±3051
СОЭ (мм/ч)	5,11± 0,39	6,6 ±2,2
Начало ВСК	3,28± 0,33	3,34± 0,41
Конец ВСК	3,64± 0,32	3,54 ±0,44

Примечание: *-значение достоверно по отношению показателя группы контроля- $p < 0,005$

Другие параметры общего анализа крови показали отсутствие статистически значимых изменений при РА у детей дошкольного возраста.

Биохимические параметры крови у больных детей 2-группы с РА в возрасте 3-7 года показали повышение АСТ в 1,87 раза по отношению значений контрольной группы-22,1±2,68 ед/л, табл.4.2.4.

Таблица 4.2.4.

Биохимические показатели крови при респираторных аллергиях у детей дошкольного возраста

Показатели крови	Контрольная группа n=30	2-Основная группа, n=61
АЛТ (ед/л)	22,5±2,5	28,0±5,5
АСТ (ед/л)	22,1±2,68	41,4±4,5*
Общий билирубин	10,28±1,67	11,7±2,9
мочевина	5,1±0,78	5,0± 0,56
Креатинин (мкмоль/л)	57,2±6,9	78,5 ±6,6*
Кальций	2,1±0,08	1,95± 0,07
Глюкоза(ммоль/л)	3,76±0,26	3,37±0,78
Общий белок (г/л)	64,3±2,78	60,7±3,5
СРБ (мг/л)	2,17± 0,08	9,32 ±2,6*

Примечание: *-значение достоверно по отношению показателя группы контроля -

$p < 0,005$

Наряду с АСТ, было установлено повышение уровня креатинина в 1,37 раза и СРБ-в 4,3 раза против контрольных значений- $57,2 \pm 6,9$ мкмоль/л и $2,17 \pm 0,08$ мг/л, соответственно.

Установленные изменения в показатели биохимического статуса детей 2-группы с РА свидетельствуют о наличии других сопутствующих состояний и заболеваний и показывают важность исключения активной фазы основной и сопутствующих заболеваний.

В наших исследованиях у пациентов отобранной группы в качестве сопутствующих заболеваний были выявлены энтеробиоз, лямблиоз и аскаридоз у детей дошкольного возраста, что составило в общем 27,8% всех обследованных (61). А также из всех обследованных у 28 (45,9%) больных установлена сочетание респираторной и пищевой аллергии.

Таким образом, полученные результаты общелабораторных и биохимических показателей свидетельствуют о течении РА у детей раннего возраста на фоне железодефицитной анемии, характеризуется эозинофилией, гипераминотрансфераземией. При РА у детей установлено повышение АЛТ в 1,9 раза, АСТ в 2,4 раза, что показывает вовлечение печени в аллергический патологический процесс воспаления. Следовательно, при РА у детей раннего возраста отмечается воспаление гепатоцитов с развитием дисфункции печени. Это явление диктует важность соблюдения диеты при РА у детей раннего возраста, исключение из рациона продуктов богатых пуринами (мясо, рыба, почки, печень, сельдь и др) и продуктов с алергизирующими свойствами с учетом индивидуальной переносимости и аллергии.

У детей дошкольного возраста установлено повышение содержания эозинофилов в 3,9 раза, АСТ в 1,87 раза, креатинина в 1,37 раза и СРБ-в 4,3 раза против контрольных показателей. Это свидетельствует о наличии других сопутствующих состояний и заболеваний, которых в наших исследованиях составляют в 27,8% случаев таких паразитарных инфекций, как энтеробиоз, лямблиоз и аскаридоз. Повышение СРБ в сыворотке показывает острую фазу воспаления и усиления его синтеза в печени. При этом у детей дошкольного

возраста в 45,9% случаев отмечается сочетание респираторной и пищевой аллергии.

Следовательно, все выявленные состояния сочетанного течения РА требуют глубокого изучения и разработки конкретных информационных критериев для исключения и дифференциальной диагностики РА в случаях коинфекции и коморбидности.

4.3. Цитокиновый профиль у детей с респираторными аллергозами

Среди часто и длительно болеющих детей зачастую имеет место сочетание отягощенного аллергологического анамнеза с инфицированностью герпесвирусами и внутриклеточными возбудителями. Подход к лечению таких пациентов должен быть комплексным и предполагать иммунологическое обследование не только для подтверждения наличия аллергического заболевания, но и для определения этиологии инфекционного процесса. В лечении оправданно назначение и противоаллергических, и антибактериальных препаратов, а в случае диагностирования внутриклеточной инфекции (хламидий, микоплазм) — конкретно макролидов.[35. с.119-122].

В последние годы в многочисленных исследованиях доказано, что респираторные инфекции вирусной и/или бактериальной этиологии, а также инфекции, вызванные атипичными возбудителями, могут изменять иммунный ответ человека, увеличивая продукцию IgE, интерлейкина ИЛ- 4, ИЛ-5, фактора некроза опухолей (ФНО) и в то же время уменьшая способность к продукции ИФН γ и функциональную активность фагоцитоза. Течение инфекции приводит к мощному выбросу медиаторов воспаления, определяя развитие аллергической реакции, способствует персистенции возбудителя, облегчает вторичное инфицирование. [19. С.37-52]

В настоящее время общеизвестно, что иммуноглобулин Е (IgE) имеет исключительно важное значение в развитии патогенеза аллергических заболеваний (АЗ).

Прогностические значения оIgE являются спорными в диагностике АЗ, поскольку, по данным литературы, в 65% случаев причиной его повышения были неIgEопосредованные заболевания. Так, по оценке М. Chang и соавт., при использовании оIgE в качестве критерия диагностики АЗ в 53,4% случаев диагноз был неверным (т.е. причиной повышения уровня оIgE были неаллергические заболевания) [54. С2065–2087].

Для удобства и точности расчета результатов иммунологических исследований, распределили детей по группам (всего 125 детей):

- 1-группа больных детей с РА в возрасте 1-3 года (45 больных детей);
- 2-группа больных детей с РА в возрасте 3-7 лет (45 больных детей);
- контрольную группу составили 35 здоровых детей в возрасте 1-6 лет.

С учетом выше приведенных данных, для постановки точного диагноза всем отобранным для исследования детям проводили анализ крови на IgE. Результат показал повышение уровня IgE у детей 1-группы в 6,93 раза, у детей 2-группы в 14,2 раза по отношению контрольных значений- $6,36 \pm 2,7$ МЕ/мл, табл.4.3.1.

Таблица 4.3.1

Иммуноглобулин Е у детей с респираторной аллергией, (M ±m)

Показатели	Контрольная группа, n=35	1-группа n=45	2-группа n=45
IgE, МЕ/мл	$6,36 \pm 2,7$	$44,1 \pm 8,3^*$	$90,4 \pm 13,2^{*\wedge}$

Примечание: * Значения достоверны по отношению к контрольной группе (*P<0,05)
 \wedge -значения достоверны по отношению к 1-группе (\wedge P<0,05)

Результаты анализов показывают важность учета содержания IgE при РА у детей и позволяют выводу о том, что РА у детей по мере их роста и развития в зависимости от давности заболевания формируется полисенсibilизация с клиническим полиморфизмом.

При этом не исключается влияние вирусно-бактериальных инфекций на течение РА у детей, что и показывает необходимость изучения состояния синтеза про- и противовоспалительных цитокинов.

Исследование по изучению содержания цитокинов при этом показало достоверное повышение всех изученных цитокинов у пациентов с РА независимо от возраста против контрольных значений, табл.4.3.2.

Таблица 4.3.2.

Показатели цитокинового статуса при респираторных аллергиях у детей

Показатели	контрольная группа (n=30)		1-группа (n=35)		2-группа (n=35)	
	среднее	min-max	среднее	min-max	среднее	min-max
IL-8, пг/мл	16,2±3,6	8,0-23,0	94,8±11,3*	67,0-138,0	99,3± 10,7*	77,0-143,0
IL-13, пг/мл	7,5±0,57	6,0-8,6	15,3±2,9*	11,0-22,0	19,8± 3,0*	12,0-27,0
IL-17A, пк/мл	61,5± 10,4	44,0-93,0	114,3±19,8*	87-201	155,0±35,3*	98,0-230

Примечание: * Значения достоверны по отношению к здоровой группе (*P<0,05)

В настоящее время известно, что IL-8 принадлежит к семейству хемокинов, продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и провоспалительных цитокинов - IL-1, TNF. IL-8 содержит 72 аминокислотных остатков (АКО) и существует в растворе в виде димера. Он известен как NAP-1 (активирующий нейтрофилы пептид-1), NAF (фактор активации нейтрофилов), GCF (хемотактильный фактор гранулоцитов) и NCF (хемотактильный фактор нейтрофилов). Активирует нейтрофилы, в меньшей мере другие гранулярные лейкоциты, вызывает их хемотаксис в очаг воспаления. Точно такой же эффект оказывается IL-8 на моноциты. Повышенный уровень IL-8 ассоциируется с хроническими и острыми воспалительными состояниями и коррелирует с тканевой инфильтрацией нейтрофилов. WWW.BIOCHEMMACK.RU.

С целью исключения ассоциации аллергии с очагами хронической бактериальной инфекции у пациентов, отобранных для исследования, было изучено содержание ИЛ-8 в сыворотке крови.

Результаты иллюстрируют статистически значимое повышение ИЛ-8 в сыворотке крови у больных детей с РА не зависимо от возраста.

Так у больных детей 1-группы (детей 1-3 года) ИЛ-8 показал повышение в 5,85 раза, у больных 2-группы (дети дошкольного возраста) отмечается повышение в 6,13 раза против показателей группы контроля- $16,2 \pm 3,6$ пг/мл, рис. 4.3.1.



Рис. 4.3.1. Содержание интерлейкина-8 в сыворотке крови у детей при респираторных аллергиях

Результаты свидетельствуют об ассоциации атопии с коинфекцией, что влияет на исход и течение РА у детей и могут быть способствующим фактором перехода в БА. Следовательно, возникает необходимость изучения цитокинов ответственных за аллергическое воспаление.

Известно, что ИЛ-13 оказывает ингибирующий эффект на продукцию других цитокинов, стимулирующих начало воспалительного процесса при ряде инфекционных и ревматических заболеваниях, причем в отличие от ИЛ-4 его концентрация не снижается. ИЛ-13 совместно с ИЛ-4

и IL-10 принимает участие в иммунных реакциях Th-2. У В-клеток он стимулирует секрецию IgG4 и IgE. WWW.BIOCHEMMACK.RU.

В ходе исследования было установлено повышение уровня IL-13 у пациентов 1 -группы в 2,0 раза, 2-группы- в 2,6 раза против контрольных показателей- $7,5 \pm 0,57$ пг/мл, табл.4.2.2., рис.4.3.2.

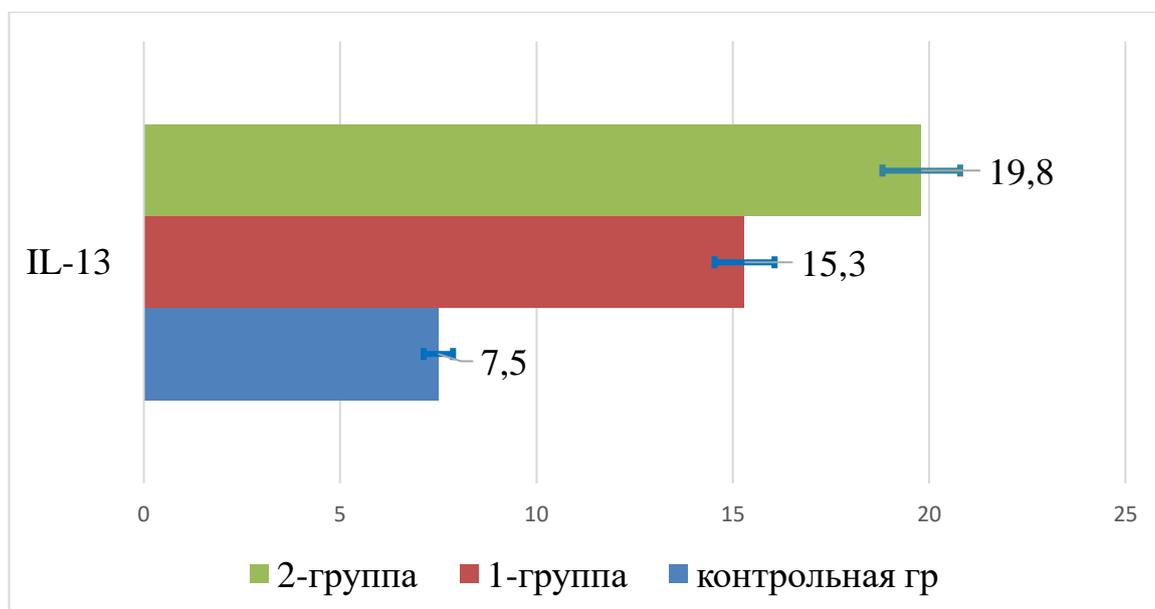


Рис. 4.3.2. Интерлейкин-13 при респираторных аллергиях у детей

Интерлейкин-13 ключевой цитокин, играющий важную роль в индукции воспаления и ремоделирования за счет стимуляции гиперсекреции бокаловидными клетками, фиброза, изменений гладких мышц и гиперреактивности. Активация IL-4 и, в меньшей степени, IL-13 переключает продукцию иммуноглобулинов В-клетками в сторону увеличения продукции IgE и IgG4 у человека и IgG1 у мыши. Оба цитокина (IL-4 и IL-13) способствуют миграции эозинофилов из кровотока в очаги воспаления за счет продукции различных факторов, включая IL -5 и эотаксин, из Т-хелперов 2-го типа (Th2) и клеток эпителия. Вследствие дублирующих функций IL-4 и IL-13 вклад каждого из этих цитокинов в реализацию T2-иммунного ответа и T2-воспаления изучен недостаточно. [24. С.975-991]

С учетом выше приведенных данных результатов исследования А.С.Белевского, полученные нами результаты повышения содержания IL-13 у

больных детей при РА свидетельствуют о высоком риске развития гиперреактивности бронхов с последующим формированием БА. Доказано, что гистамин и серотонин усиливают продукцию IL-17 [74.с. 60-64].

Th17 также принимают участие в развитии аллергического воспаления, синтезируя цитокины семейства IL-17, стимулирующие воспалительную реакцию путем активации функции различных типов лейкоцитов, в основном нейтрофилов, и привлекая в ткань легкого многие типы клеток за счет индукции синтеза хемокинов. С активацией Th17 связано развитие T2 низкого фенотипа БА, для которого характерно увеличение числа не эозинофилов, а в большей степени нейтрофилов. Участие Th17 в патогенезе аллергии подтверждено исследованиями больных БА. Уровни IL-17A и других цитокинов этого семейства были повышены в слизи бронхов и плазме периферической крови больных и коррелировали с тяжестью клинических проявлений БА. . [78 с. 392–400].

Анализ результатов лечения с учетом разделения на фенотипы БА продемонстрировал существенно бóльшую эффективность антицитокиновой биологической терапии и позволил сделать следующие выводы. В целом блокирование эндогенных цитокинов Th2 и Th9 оказывает терапевтический эффект при лечении больных БА. При проведении антицитокиновой терапии нужно дифференцировать фенотипы и эндотипы БА — это дает очевидные перспективы перехода к полностью персонализированной терапии больных БА. [37. с. 42-45].

Результаты научных исследований с использованием рекомбинантных аллергенов расширили наши знания о структуре и свойствах аллергенов, позволили создать классификацию, основанную на их структурной гомологии и перекрёстной реактивности. [28. С. 239-242].

Повышение IL-17A при РА у детей не зависимо от возраста показывает течение аллергического воспаления. Известно, IL-17 принимает участие в регуляции многих цитокинов - IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ . гистамин и серотонин усиливают продукцию IL-17. [34. с.32-37].

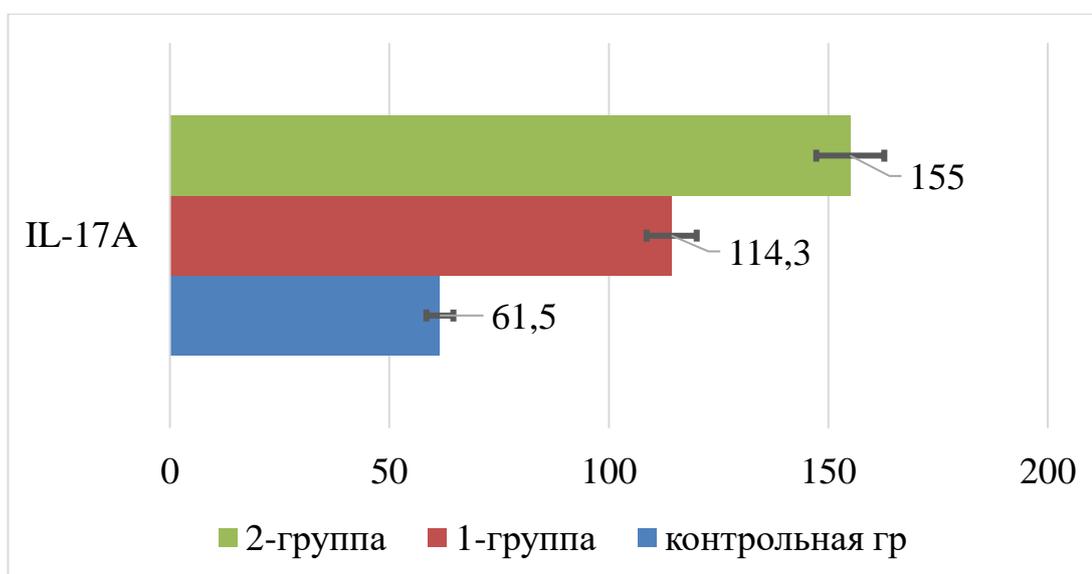


Рис. 4.3.3. Интерлейкин-17А при респираторных аллергиях у детей

IL-17A и IL-17F, обладающие провоспалительными свойствами, могут включаться в воспалительные процессы в легких путем привлечения нейтрофилов и способны индуцировать продукцию цитокинов Th2 лимфоцитами, вызывать развитие эозинофилии [46.с.1588–1593].

IL -17E (IL 25) – один из ведущих регуляторных цитокинов аллергии немедленного типа. Он обладает способностью усиливать экспрессию генов IL-4, IL-5, IL-13, увеличивать синтез иммуноглобулинов E и G1 и количество эозинофилов в крови и ткани легких, повышать гиперреактивность дыхательных путей и др. Источниками IL -17E служат альвеолярные макро- фаги и тучные клетки, продукция этого цитокина альвеолярными макрофагами сочетается с усилением синтеза IL-13. Выработка IL-17E тучными клетками свидетельствует в пользу того, что они могут усиливать секрецию цитокинов Th2лимфоцитами. IL-17E помимо непосредственного участия в развитии повреждений легкого может опосредованно влиять на продукцию иммуноглобулина E путем усиления представления аллергена антигенпрезентирующими клетками, экспрессирующими соответствующие рецепторы. [15,с.308-322].

Патогенетическая роль IL-17E в инициации и развитии аллергических заболеваний реализуется его способностью усиливать продукцию и экспрессию генов IL-4, IL-5, IL-13, ответственных за регуляцию синтеза иммуноглобулина E и ряда хемокинов. IL-17E также вызывает эозинофилию, индуцирует гипертрофию, гиперсекрецию и гиперреактивность эпителиальных клеток легких, усиливать распознавание аллергенов антиген-распознающими клетками. Синтез IL-17E активируется после стимуляции аллергенами, и постоянная его экспрессия клетками эпителия дыхательных путей рассматривается как одна из причин реализации симптомов астмы. Эозинофилы вместе с базофилами, будучи источниками IL-17E, активируют Th2 ответ и усиливают функциональную активность аллергенспецифических Тклеток. У пациентов с аллергическими заболеваниями уровень продукции IL-17E эозинофилами значительно выше, чем у здоровых. Данный цитокин способен увеличивать жизнеспособность и активную миграцию эозинофилов в участки воспаления. Он дифференцированно регулирует экспрессию адгезивных молекул эозинофилов человека. Под действием IL-17E происходит аллергензависимое привлечение эозинофилов к участку воспаления. Усиление функций эозинофилов в этих условиях сопровождается и экспрессией генов ряда цитокинов и активацией ядерного фактора κ B [70. С. 17-25; 14].

В литературных источниках приводятся неоднозначные данные о роли генетических предикторов и особенностях функционирования системы IL-17 при атопии и аллергических заболеваниях, что определяет актуальность дальнейших исследований генетических факторов и регуляции деятельности этой системы в инициации, развитии и течении аллергического поражения дыхательных путей. [26. С.481–485].

Таким образом, полученные результаты исследования показывают важность учета состояния синтеза цитокинов при респираторных аллергиях у детей. Установлено, РА у детей протекают на фоне стимуляции воспалительной реакции цитокинами, последние способствуют гиперсекреции

гистамина, серотонина бокаловидными клетками, развитию фиброза и изменений гладких мышц бронхов и гиперреактивности. Цитокины при РА также способствуют активации функции различных типов лейкоцитов.

Особенно важно изучение состояния цитокинового статуса при коинфекции у детей с РА. При этом трудности диагностики РА, сложности проведения аллергодиагностики у детей грудного (до 1года) и раннего возраста (1-3лет), а также вирус-бактериальная ассоциация при респираторных заболеваниях, персистирующие внутриклеточные возбудители атипичных пневмоний у детей, проявляющие в разные периоды жизни ребенка с клиническими симптомами похожие на аллергию в совокупности составляют актуальную проблему, требующее свое решение.

На основании полученных нами результатов исследования вытекает вывод о том, что изучением цитокинов имеется возможность прогнозирования формирования гиперреактивности бронхов, а следовательно, прогноз трансформации РА в БА у детей.

В пользу данного вывода, в исследовании установлено повышение провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных детей с РА не зависимо от возраста. У детей 1-3 года отмечается повышение IL-8 в 5,85 раза, IL-13 в 2,0 раза, IL-17A в 1,85 раза, а у детей дошкольного возраста отмечается более высокое повышение IL-8 в 6,13 раза, IL-13 в 2,6 раза, IL-17A в 2,5 раза, что свидетельствует о стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов аллергенами.

Периодическая и/или постоянная экспрессия цитокинов, особенно IL-17A клетками эпителия дыхательных путей рассматривается как одна из причин реализации симптомов астмы, а точнее формирования гиперреактивности бронхов. Последняя в свою очередь является причиной трансформации аллергического ринита в бронхиальную астму. А также Изучение состояния синтеза провоспалительных цитокинов (IL-8,13, 17A) при РА позволяет раскрыт механизм течения аллергического воспаления.

Установлена статистически значимая тенденция к повышению уровня IgE у детей с аллергией (рис. 10, табл.1). Оценка по критерию Фишера показала надежность и важность определения IgE для дифференциации РА и АП при коинфекции- $R^2 = 0,9667$.

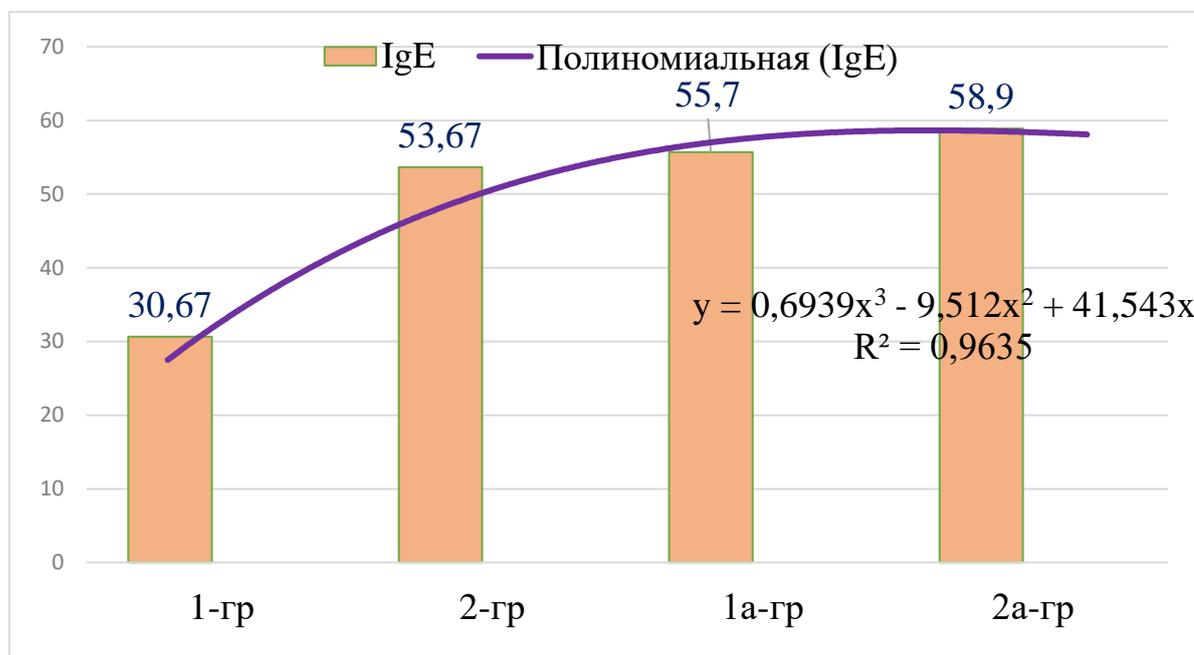


Рис.4.3.4. Достоверность определения IgE в крови при дифференциации респираторных состояний у детей

ПКТ в крови у детей 2-й, 1а и 2а- группы также имеет тенденцию к повышению, то есть у детей с АП при коинфекции высокая склонность к бактериальному инфицированию: до $0,29 \pm 0,4$ пг/мл, $0,41 \pm 0,6$ пг/мл и $0,37 \pm 0,30$ пг/мл, соответственно, по отношению к показателям 1-группы- $0,04 \pm 0,02$ пг/мл, рис.11, табл.1

Оценка по критерию Фишера показала надежность и важность определения ПКТ в крови при дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей- $R^2 = 0,9835$.

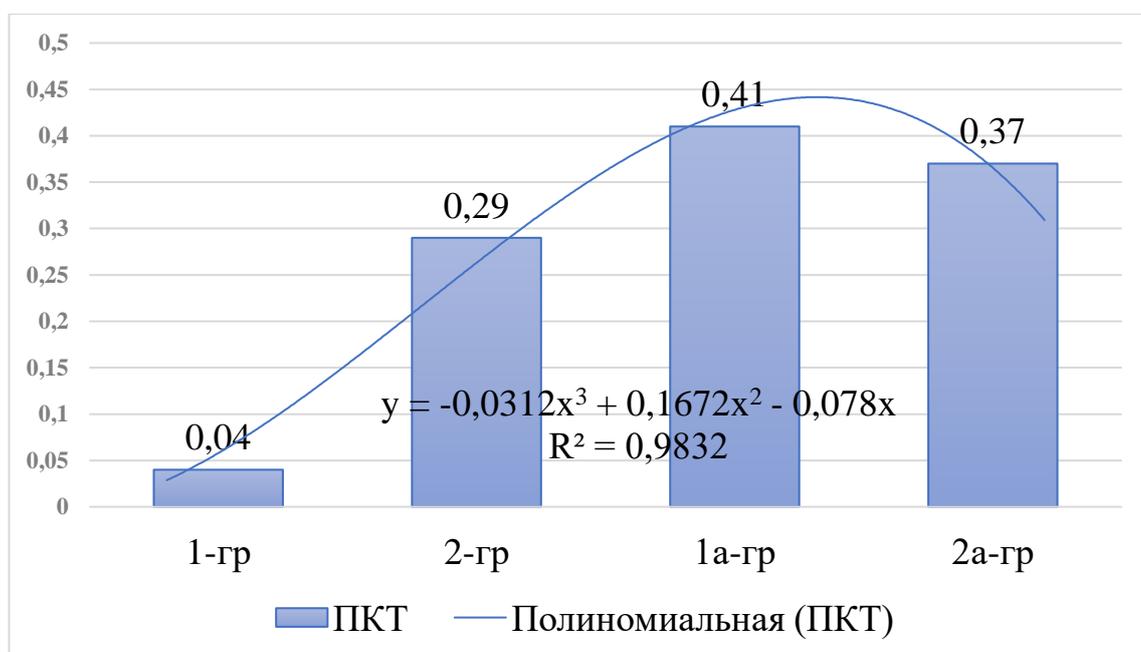


Рис.4.3.5. Надежность определения прокальцитонина при дифференциации респираторных состояний у детей

Таблица 1

Показатели крови у детей с респираторными состояниями, (M ±m)

Показатели	1- группа n=60	2- группа n=60	1а- группа n=60	2а- группа n=60
IgE, ME/мл	30,67 ± 0,1	53,67±0 ,12***	55,7± 0,3***	58,9±0 ,12***
ПКТ пг/мл	0,04 ±0,02	0,29±0, 4	0,41± 0,6	0,37±0 ,30
IL-8, пг/мл	32,3± 0,3	44,6±0, 2***	97,9± 0,1***	149,4± 0,5***
IL-13, пг/мл	38,0 ±2,33	62,1±1, 67*	44,4± 2,5	40,4±0 ,4
IL-17A, пг/мл	12,6 ±1,08*	10,5±0, 75	12,2± 0,9	9,5±0, 28*

Примечание: * Значения достоверны по отношению к 1-группе (*P<0,05 - **0,01-***0,001)

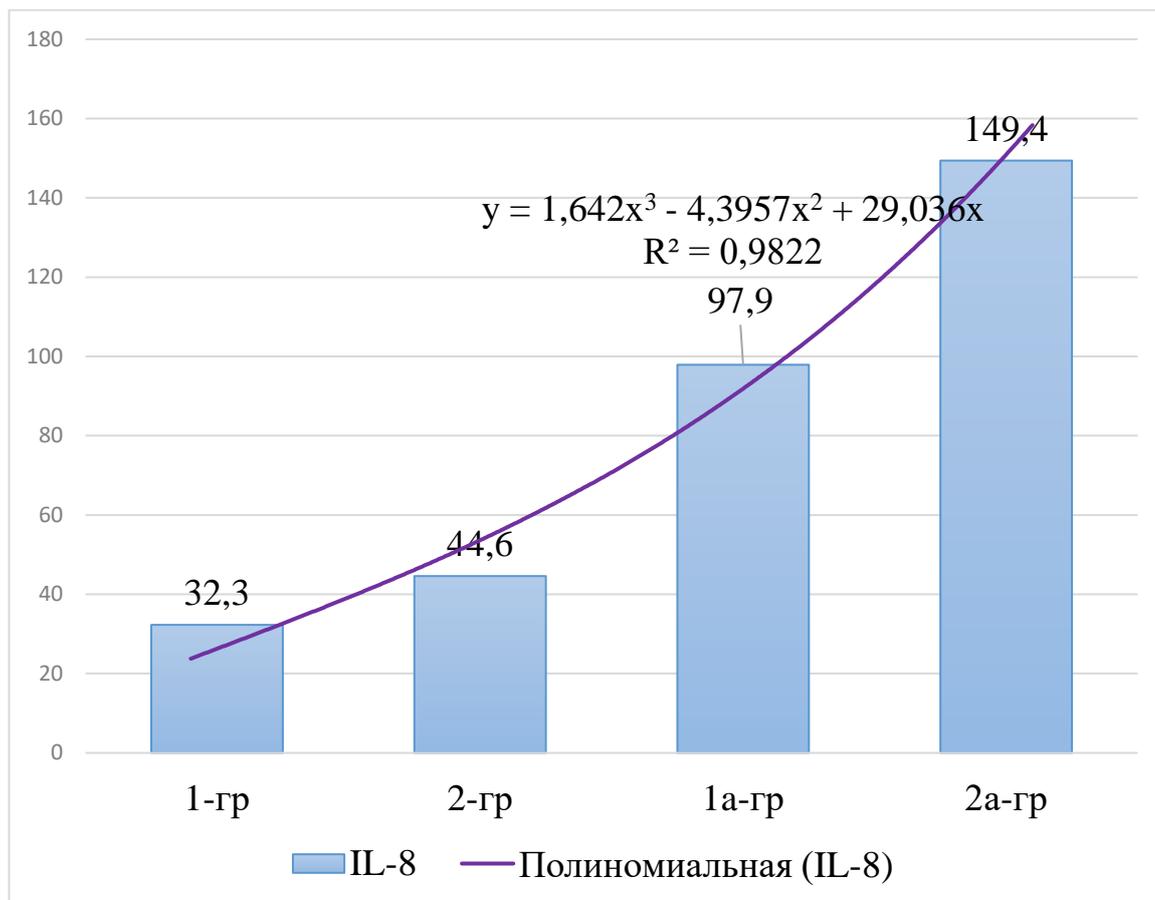


Рис.4.3.6. Достоверность определения интерлейкина -8 при респираторных состояниях у детей

Изучение провоспалительного цитокина IL-8 у детей с респираторными состояниями показало повышение статистически значимый подъем у детей 1а- и 2а-группы: $97,9 \pm 0,1$ пг/мл и $149,4 \pm 0,5$ пг/мл соответственно против значений 1-группы- $32,3 \pm 0,3$ пмл ($p < 0,001$).

Точная оценка по Фишеру показала надежность изучения IL-8 при респираторных состояниях у детей- $R^2 = 0,9822$, рис. 4.3.6.

Следовательно, у детей подросткового возраста при сочетании респираторной аллергии и коинфекции характерно повышение IL-8, что показывает вовлечение в патологический процесс легких и развитие пневмонии с развитием деструкции легочной ткани.

Многочисленные клетки обладают способностью к воспроизведению IL-13, к которым относятся базофилы, эозинофилы, тучные клетки, Th2 CD4+, Th1 CD4+ и CD8+ клетки [7,].

Увеличение дифференцировки бокаловидных клеток, активация фибробластов, повышение гиперчувствительности бронхов и образование IgE В-клеток — все эти считаются одним из важных функций IL-13. Потенциальными биомаркерами активности IL-13 были повышение уровней эозинофилов крови и мокроты, общий сывороточный IgE, белки эпителия бронхов и выдыхаемый оксид азота (34, с.32-37).

В терапии БА на сегодняшний день, применяют моноклональные антитела, блокирующие активность IL-13, лекарственное средство под названием анти-IL-13 (коммерческое название «Лебрикизумаб»). Следует подчеркнуть, что в терапии Лебрикизумабом у пациентов отмечается значительное улучшение объема фиксированного выдоха за первую секунду маневра (ОФВ1) (61. С. 491–500).

Таким образом, было установлено, что при использовании Лебрикизумаба для лечения БА способствует значительному улучшению функции легких.

Ген IL13 находится на хромосоме 5q31 и содержит 4589 пар нуклеотидов, включая 6 экзонов и 5 интронов. Кластер генов цитокинов на хромосоме 5q состоит из этого гена, а также генов IL3, IL4, IL5 и CSF2 [17. с.65-69].

По словам Wills-Karp M. (2004), ген IL13 имеет тесные связи с геном IL4. В частности, аминокислотная последовательность IL-13 и IL-4 сходна на 30%. Кроме того, поскольку оба интерлейкина содержат один и тот же компонент рецептора, IL4R α , у них есть способность вызывать схожие биологические реакции.

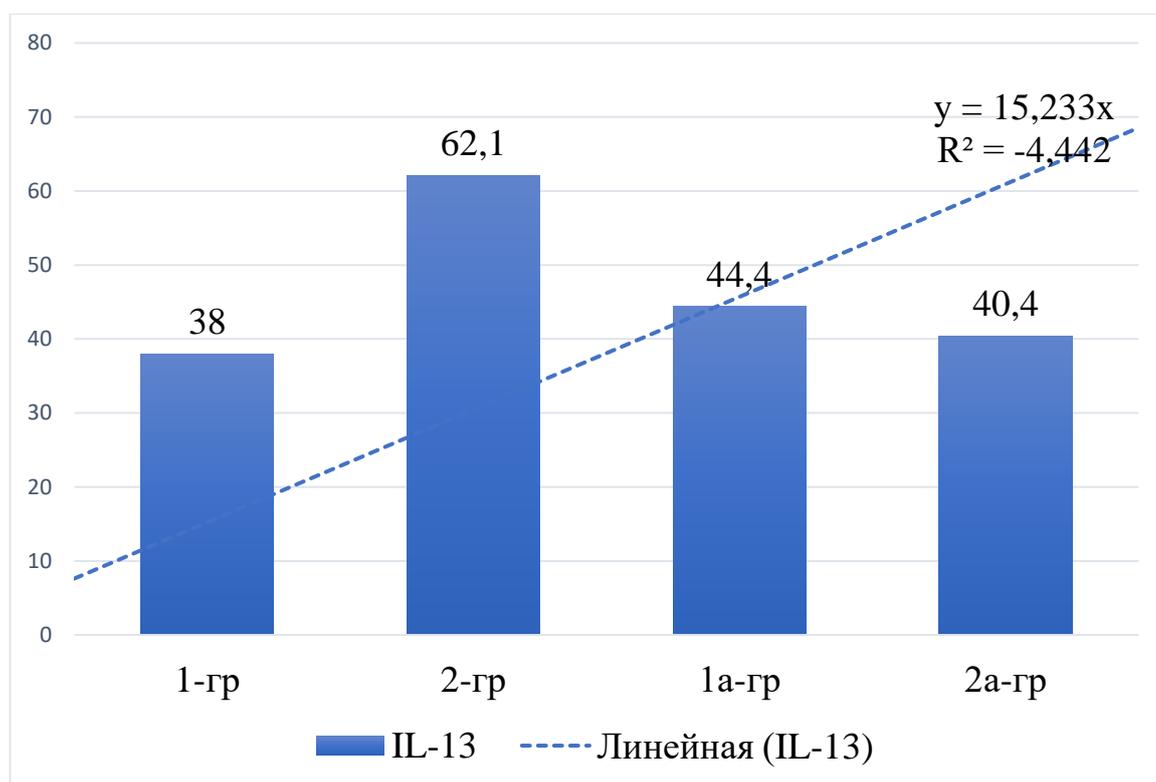


Рис.4.3.7. Важность учета динамики IL-13 при дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей

В наших исследованиях установлено повышение уровня IL-13 у пациентов 2-й группы в 1,64 раза против показателей 1-группы ($p < 0,05$), в 1,5 раза против значений 2а-группы ($p < 0,05$).

Следовательно, у детей респираторными состояниями в возрасте 4 года и старше отмечается повышение уровня IL-13 в 1,64 раза, чем у детей раннего возраста с респираторными заболеваниями и в 1,5 раза по отношению детей 2а-группы с РА в возрасте 4 года и старше. При этом у детей с РА независимо от возраста не отмечается резкий сдвиг уровня IL-13. Рис.4.3.6.

Полученные результаты показывают вовлечение в патологический процесс легочную ткань, что важно для дифференциальной диагностики РА и АП у детей.

Точная оценка по критерию Фишера показала надежность изучения IL-13 при определении тактики ведения больных детей с респираторными состояниями- $R^2 = 0,7819$.

Известно, что воспалительные белки обладают способностью к регуляции выживаемости и функциональной активности клеток, продолжительности и интенсивности процессов воспаления, а также риску развития и реализации аллергических заболеваний в иммунной системе для поддержания гомеостаза организма и индукции иммунной толерантности. Атопия и аллергические заболевания вызваны неадекватным иммунным ответом в сочетании с дисрегуляцией иммунологической толерантности [18, с. 77].

Семейство IL-17 выполняет ряд иммунорегуляторных задач, включая инициацию и стимуляцию провоспалительных реакций. Ремоделирование дыхательных путей вызывается выделением цитокинов семейства IL-17, а повышенная экспрессия хемокинов привлекает различные клетки, в том числе нейтрофилы [7, 15, 308-322].

Стоит выделить, что три основных цитокина семейства IL-17, IL-17A, IL-F и IL-E выполняют важную провоспалительную функцию. Данная функция осуществляется посредством стимуляции экспрессии цитокинов IL-6, IL-8, хемокинов и др. Моноциты периферической крови производят IL-1 β , ФНО- α и IL-6, а IL-17 стимулирует рекрутирование, активацию и миграцию нейтрофилов. В сочетании с ФНО- α , IL-17 увеличивает выработку IL-6. IL-6 выполняет две функции: он регулирует дифференцировку клеток Th17 и является цитокином, который запускает IL-17 [17 с.65-69; 21 с.398-409].

В клетках Th17 нативные Т-клетки дифференцируются за счет стимуляции производства IL-6 и IL-1 β . Повышенное синтезирование IL-17 происходит в результате наличия серотонина и гистамина [22].

Исследование уровня IL-17A у отобранных для исследования пациентов показало достоверное снижение у больных детей (2а-группы) с РА в возрасте 4 года и старше до $9,5 \pm 0,28$ пг/мл против показатели 1-й и 1а- группы: $12,6 \pm 1,08$ пг/мл и $12,2 \pm 0,9$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$.

Полученные результаты показывают усиление синтеза IL-17A у детей раннего возраста не зависимо от этиологических факторов развития

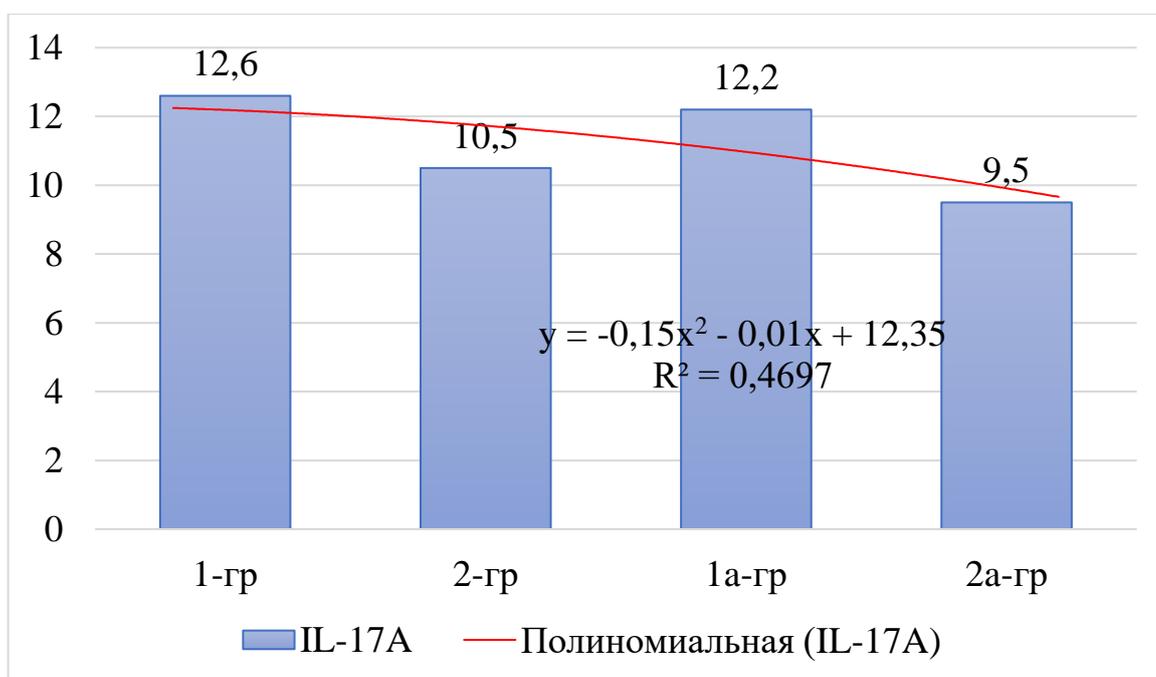


Рис.4.3.8. Значения IL-17A при респираторных состояниях у детей

респираторных состояний. Установлены более высокие его концентрации у детей раннего возраста как при АП, так и при РА. При этом его синтез снижен при РА у детей в возрасте 4 года и старше (табл.1).

Точная оценка по критерию Фишера показала отсутствие связи развития респираторных состояний с синтезом IL-17A и не надежность изучения IL-17A для дифференциальной диагностики РА и АП у детей раннего возраста - $R^2 = 0,4694$, Рис.4.3.8.

Таким образом, изучение цитокинового статуса при респираторных состояниях у детей позволяет ранней диагностике, дифференциальной диагностике респираторных состояний у детей. При этом важен учет надежности определения цитокинов IL-8, IL-13, IgE и ПКТ для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с учетом возраста детей. Для дифференциальной диагностики респираторных заболеваний с учетом коинфекции и коморбидности у детей важен учет надежности определения цитокинов IL-8, IL-13, IgE и ПКТ в сыворотке крови детей, что позволяет своевременному проведению дифференциальной

диагностики и точной постановки диагноза. А также способствует сбережению государственных затрат за стационарное лечение по поводу РРИ.

Для практикующих врачей очень важны практические рекомендации по ранней диагностике и тактике ведения пациентов с респираторными заболеваниями.

6.2. Разработка алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учетом коинфекции

С целью разработки алгоритма дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний с учетом коинфекции у детей отобрали 50 больных детей с РА без коинфекции и 50 больных детей с РА в коинфекции. Оценили 14 клинических и 9 лабораторно инструментальных признаков характерных для респираторных аллергозов у детей. Рассчитали одновременно Хи квадрата, двустороннего критерия Фишера, нормированное значение коэффициента Пирсона и силу связи для матрицы два на два в онлайн калькуляторе (табл.6.2.1.).

Таблица 6.2.1.

Оценка достоверности встречаемости клинико-лабораторных признаков при респираторных аллергозах у детей с коинфекцией

Клинико-лабораторные признаки	χ^2	P-уровень значимости	F-точный критерий Фишера	P-уровень значимости	C-нормированное значение коэф.Пирсона	Сила связи
Лихорадка 38° и выше	45,019	<0,001	0,00000	<0,05	0,778	Сильная
Непродуктивный кашель	1,268	0,261	0,36782	>0,05	0,158	Слабая

Насморк/заложенн ость носа	4,882	0,028	0,03034	<0,05	0,305	Средняя
ринорея	16,234	<0,001	0,00011	<0,05	0,529	Отн сильная
Одышка	5,319	0,022	0,03530	<0,05	0,318	Средняя
Шумное дыхание	9,301	0,003	0,00259	<0,05	0,413	Отн сильная
Высыпание на теле	9,033	0,003	0,00300	<0,05	0,407	Отн.сил ьная
Цианоз периоральный	0,162	0,688	0,69317	>0,05	0,57	Нет
Сухие свистящие хрипы в легких	41,227	<0,001	0,00000	<0,05	0,764	Сильная
Перкуторный звук легких коробочный	21,374	<0,001	0,00000	<0,05	0,593	Отн сильная
Приглушение тонов сердца	2,250	0,134	0,14458	>0,05	0,210	Средняя
Белые «кольца» на языке	9,007	=0,003	0,00491	<0,05	0,407	Отн сильная
Ночная потливость	48,167	<0,001	0,00000	<0,05	0,806	Очень сильная
экзоотит/отомикоз	4,596	0,033	0,03524	<0,05	0,296	Средняя
Снижение сатурации SPO ₂	8,507	0,004	0,00398	<0,05	0,396	Средняя
лейкоцитоз	8,575	=0,004	0,00367	<0,05	0,397	Средняя
лимфоцитоз	23,040	<0,001	0,00000	<0,05	0,612	Сильная

синуситы на рентгенограмме	28,268	<0,001	0,00000	<0,05	0,664	Сильная
Повышение IgE (g/l)	0,211	0,647	0,68109	>0,05	0,065	Нет
Повышение прокальцитонина	21,007	<0,001	0,00000	<0,05	0,589	Отн сильная
Повышение IL-8	7,853	0,006	0,00571	<0,05	0,382	Средняя
Повышение IL-13	1,131	0,288	0,39516 (>0,05)	<0,05	0,150	Слабая
Повышение IL -17A	5,769	=0,017	0,01806 (<0,05)	>0,05	0,330	Средняя

Расчеты показали единственный симптом с очень высокой силой связи с РА у детей при коинфекции:

-ночная потливость- X^2 -48,167.

Следовательно, симптом «ночная потливость» выступает в ряд ведущих симптомов РА у детей при коинфекции.

В ходе статистического расчета полученных результатов получили достоверные информации, которые показывают наличие сильной связи клинических и параклинических симптомов РА при коинфекции и коморбидности. Установлены характерны клинические признаки РА у детей с сильной зависимостью с коинфекцией:

- Лихорадка 38° и выше - X^2 -45,019;
- сухие свистящие хрипы в легких - X^2 -41,227;
- лимфоцитоз- X^2 -23,040;
- синуситы на рентгенограмме- X^2 -28,268.

Выявили клинические признаки РА с относительно сильной связью с коинфекцией:

- ринорея- X^2 -16,234;

- шумное дыхание- X^2 -9,301;
- высыпание на теле- X^2 -9,033;
- перкуторный звук легких коробочный- X^2 -21,374;
- «белые кольцевидные пятна» на языке- X^2 -9,007;
- повышение прокальцитонина в сыворотке крови- X^2 -21,007, табл.6.2.1, рис.6.2.1.

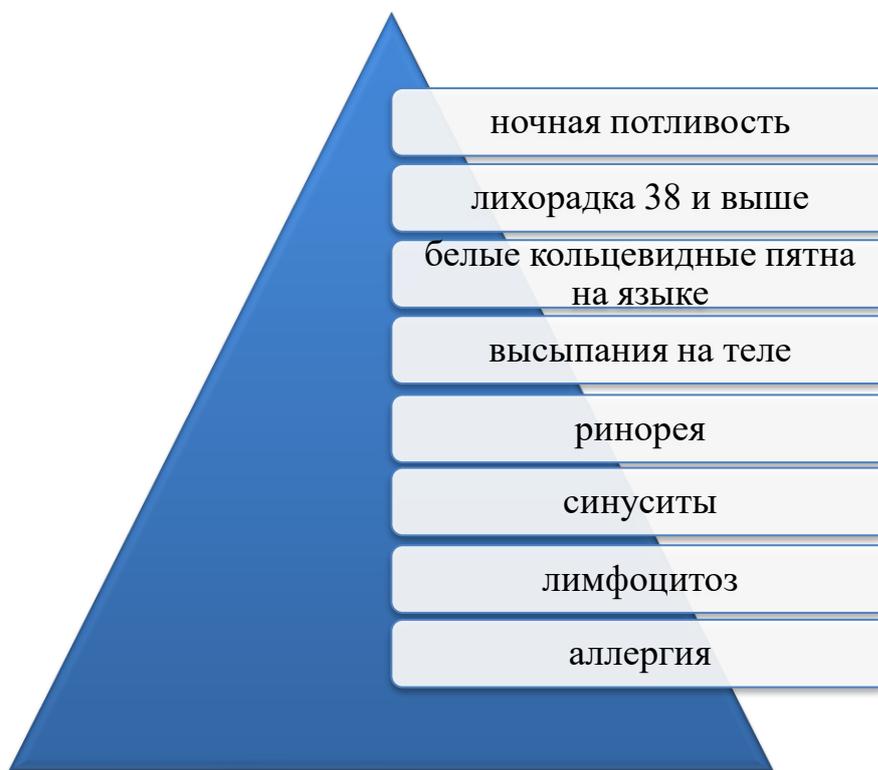


Рис. 6.2.1. Клинико-лабораторные показатели респираторных аллергозов с коинфекцией

Установлено, что непродуктивный кашель и периоральный цианоз являются не существенными симптомами РА у детей. А также IgE и IL-13 в сыворотке крови не является надежными лабораторными показателями при коинфекции у детей с респираторными аллергозами, то есть эти два индикатора повышаются только при атопии без коинфекции.

Все изложенное имеет важное практическое значение для практического здравоохранения, повышает спектр мышления практических врачей и позволяют сбережению государственных затрат на диагностике и лечение детей с респираторными аллергозами, особенно при ассоциации с инфекциями.

Следовательно, на основании полученных расчетов достоверности определения иммуно-биохимических показателей крови получилась возможность разработки алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики респираторных заболеваний у детей с учетом атопии и коинфекции, рис.6.2.2.

Разработанный алгоритм диагностики респираторных аллергозов у детей позволяет поэтапному проведению анализов с определением конкретных индикаторов.

В наших исследованиях более информативными индикаторами респираторных аллергозов у детей являются ПКТ, IgE и IL-13.

На первом этапе рекомендуется проводить анализы на IgE и IL-13 в сыворотке крови. При положительном результате необходимо проводить анализ на аллергопанели для определения чувствительности и степень реактивности к аллергенам, рис.6.2.2.

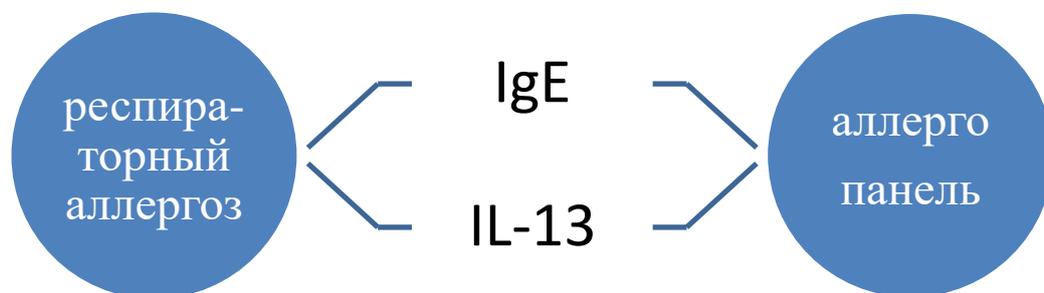


Рис. 6.2.2. Достоверные индикаторы респираторных аллергозов у детей

При обследовании положительный результат на повышение уровня ПКТ свидетельствует о наличии других сопутствующих инфекций в организме с атопией. При этом алгоритм диагностики респираторных аллергозов включает определение уровня IgE, ПКТ и IL-13 в сыворотке крови, рис.6.2.3.

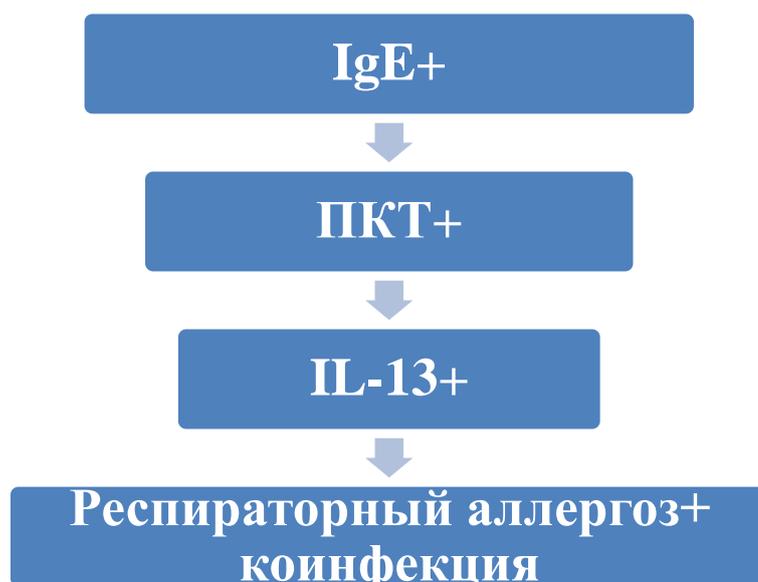


Рис. 6.2.3. Алгоритм диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией

По алгоритму есть возможность диагностики аллергии и её сочетание с коинфекцией. Положительные результаты анализов в пользу коинфекции при аллергии, отрицательный результат ПКТ исключает коинфекцию.

Таким образом, точная постановка диагноза респираторных аллергозов с коинфекцией способствует правильному выбору тактики ведения и лечения детей данной категории. На основании одновременного расчета Хи квадрата, двустороннего критерия Фишера, нормированное значение коэффициента Пирсона и силу связи для матрицы два на два, установлены особенности клинической картины РА у детей при коинфекции и коморбидности.

Установлено, что симптом «ночная потливость» выступает в ряд ведущих симптомов РА у детей при коинфекции.

Непродуктивный кашель и периоральный цианоз являются не существенными симптомами РА у детей. А также IgE и IL-13 в сыворотке крови повышаются только при атопии без коинфекции.

В ходе исследования установлено, что информативными индикаторами РА с коинфекцией у детей, являются ПКТ, IgE и IL-13 в сыворотке крови.

Следовательно, на основании полученных результатов, определены ведущие клиничко-лабораторные показатели респираторных аллергозов с

коинфекцией, разработаны достоверные индикаторы респираторных аллергозов у детей, а также алгоритм диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией. А также определены конкретные более информативные индикаторы постановки диагноза, внедрение которых является важным на уровне первичного звена здравоохранения.

Социальная значимость

АП и РА у детей являются актуальной проблемой для многих государств и ее медико- социальная значимость в настоящее время возрастает. Ранняя диагностика и профилактика осложнений АП и РА позволяет снизить заболеваемость и инвалидность.

Симптоматическое проявление респираторных заболеваний влияют на качество жизни пациентов, а вместе с тем значительно повышают затраты на здравоохранение из-за назначения ненужных, иногда дорогостоящих исследований. Это связано с тем, что врачи-терапевты не имеют достаточно знаний о причинах и механизмах расстройств, которые возникают у пациентов с РА и АП.

Разработанные методические рекомендации по дифференциальной диагностике АП в зависимости от аллергической сенсibilизации у детей, способствуют улучшению качества превентивной аллергологической и педиатрической службы с последующим снижением заболеваемости и инвалидности, а также усовершенствует преемственность ведения пациентов педиатрами, пульмологами и аллергологами на этапе первичного звена здравоохранения.

Экономическая эффективность

Наиболее широко обсуждаемые элементы системы здравоохранения включают концепцию эффективности сектора здравоохранения и такие связанные с ней проблемы, как экономическая эффективность и соотношение цены и качества. Эти идеи показывают, насколько эффективно используются

ресурсы, вкладываемые в систему здравоохранения, с точки зрения достижения важных целей.

В других областях экономики изучение предпочтений потребителей помогает получить важные промежуточные результаты по рыночным ценам. Однако в сфере здравоохранения постоянно наблюдаются проблемы с рыночным регулированием, которые показывают, что традиционные рыночные механизмы не работают в этом секторе, и что отсутствие соответствующих программных мер приводит к снижению качества или объема предоставляемых медицинских услуг при одновременном сохранении высоких цен за обслуживание.

Техническая эффективность (ТЭ) определяет, насколько система минимизирует использование вкладываемых ресурсов для получения определенных промежуточных результатов, независимо от значимости этих результатов.

Показатель эффективности распределения ресурсов (ЭРР) определяет, соответствует ли ценность прогнозируемых результатов их максимальной ценности для общества. Он также определяет, являются ли расходы на вкладываемые ресурсы минимально целесообразными.

Анализ среды функционирования (АСФ) и анализ стохастической границы (АСГ) являются двумя основными методами измерения величин.

В перечне наиболее распространенных методов анализа эффективности в здравоохранении АСР с большим отрывом занимает первое место, которая использовалась в области здравоохранения более 400 раз.

АСФ использует методы линейного программирования для оценки вкладываемых ресурсов и промежуточных результатов медицинского учреждения. Эта оценка показывает, как другие медицинские учреждения в сравниваемой выборке используют свои ресурсы и результаты.

В простейшем случае, когда оценивается единичный ресурс и единичный результат компании, способ измерения ТЭ можно описать как:

$TЭ = \text{ресурсы/результаты}$;

Чем выше этот коэффициент, тем больший результат приходится на единицу вкладываемых ресурсов.

Важно при этом присвоить каждому ресурсу и результату взвешенное значение. Эти взвешенные значения выбираются таким образом, чтобы значение $TЭ$ находилось в диапазоне между 0 и 1.

Если взвешенные значения являются полностью гибкими, $TЭ$ для каждой компании вычисляется как отношение взвешенной суммы результатов к взвешенной сумме ресурсов.

В области оказания медицинских услуг использование АСГ становится все более популярным. Это частично связано с расширением внимания к измерению эффективности в области здоровья и здравоохранения в целом, а также с улучшением методов моделирования и улучшением производительности вычислительной техники.

Общепринятый подход к распределению ресурсов утверждает, что в условиях ограниченного бюджета системы здравоохранения руководители стремятся максимизировать эффективность. В результате этого предположения были разработаны различные методы, которые используются для определения приоритетов и называются анализом экономической эффективности (АЭЭ). Учреждения, такие как британский Национальный институт по высоким стандартам в области здравоохранения (NICE), широко используют их.

АЭЭ является одним из видов экономической оценки, которая стала важным инструментом для принятия решений в ряде систем здравоохранения (Tam & Smith, 2008). Он был создан, чтобы помочь руководящим органам и лицам с фиксированными ресурсами сравнивать программы, приводящие к различным результатам. Задача состоит в том, чтобы для каждого уровня ресурсов здравоохранения выбрать из всех возможных комбинаций программ тот, который обеспечит максимальное улучшение всех показателей здоровья. Здесь будет использоваться общая единица измерения полезности

результатов, QALY (сохраненный год жизни с поправкой на качество), как и в предыдущем обсуждении ЭРР. Эта единица может быть использована для оценки эффективности распределения ресурсов, что позволяет включить повышение качественных и количественных показателей жизни (13,24).

С поправкой на обусловленное здоровьем качество жизни (QALY) в этом году. Совсем недавно Куксон и др. (2016) предложили расширить концепцию QALY, добавив изменения, касающиеся дохода и потребления товаров и услуг.

АЭЭ в основном используется для принятия перспективных решений о распределении ресурсов. Одним из примеров этого является определение порогового показателя отношения расходов к QALY. При этом принцип ретроспективного контроля ЭРР почти не используется. Это происходит несмотря на то, что многие управленческие и политические решения, такие как использование ОМТ при определении охвата, основаны на ЭРР.

Таким образом, необходимо поощрять больше людей использовать ретроспективный анализ ЭРР. Например, он может быть использован для определения параметров, отражающих количество неправильно оказанной помощи. Эти параметры могут быть экономически неэффективными или выходящими за рамки выбранных показателей улучшения здоровья. Похожие количественные оценки могут показывать неправильное лечение или неправильное лечение для определенных групп пациентов. Показатели ЭРР могут помочь определить идеальный баланс между общими направлениями деятельности, такими как профилактика, ведение болезней, лечебная и амбулаторная помощь, на общесистемном уровне (5).

Абсолютная экономическая эффективность определяется путем сравнения результата или эффекта с суммой вложенных затрат или ресурсов, которые могут быть определены индивидуально или в целом.

Расчет сравнительной экономической эффективности заключается в том, чтобы сравнить различные технические или хозяйственные решения, чтобы определить наилучший вариант. Показатель срока окупаемости

дополнительных капитальных вложений получил наибольшее распространение в качестве критерия сравнительной экономической эффективности. Кроме того, используются коэффициент сравнительной экономической эффективности капитальных вложений и показатель минимума приведенных затрат.

С учетом социально-экономического характера заболеваемости, целесообразно внедрение в практическую деятельность педиатров, детских аллергологов, инфекционистов разработанную шкалу лабораторной дифференциальной диагностики АП и аллергии у детей.

Внедрением данных методических рекомендаций в районных медицинских объединениях Бухарского, Гиждуванского и Каганского районов Бухарской области, а также Навбахорское медицинское объединение Навоинской области, Миришкорское районное медицинское объединение Кашкадарьинской области рассчитали экономическую эффективность исходя из государственных затрат при каждом конкретном случае обращения пациента и госпитализации по поводу аллергии и/или пневмонии.

Анализ приращений является основным методом использования АЭЭ в таких системах здравоохранения. Как правило, АЭЭ описывает медицинские технологии или мероприятия в области здравоохранения как отношение прироста расходов к единице прироста пользы для здоровья. Этот коэффициент называется ICER, или коэффициентом эффективности дополнительных расходов.

Подобный метод демонстрирует различия в том, как новая и существующая технологии влияют на определенную популяцию с точки зрения прибыли или расходов.

С учетом социально-экономического характера заболеваемости, мы проводили оценку государственных финансовых расходов на диагностику и стационарное диагностика одного больного с аллергией и диагностика одного больного с пневмонией.

На каждом конкретном случае обращения в поликлинику больных в Бухарский областной детский многопрофильный медицинский центр проводили анализ экономической эффективности исходя из государственных затрат в периоды 2020-2022 годы.

Составили калькуляцию проводимых процедур при аллергии и пневмонии на одного пациента при первом посещении к врачу (табл.5).

В результате анализа эффективности затрат или стоимости анализа эффективности получают соотношение «стоимость/эффективность». Данные соотношения вычисляли по формуле (Fillips S., Thompson G., 1999):

$$C/\mathcal{E}=(C2-C1): (\mathcal{E}2-\mathcal{E}1) \times 100, \text{ где}$$

C/ \mathcal{E} - стоимость/эффективность

C2 и C1- общая стоимость соответственно первого и второго вмешательства,

$\mathcal{E}2$ и $\mathcal{E}1$ - эффективность соответственно первого и второго вмешательства, выраженная в отношении шансов желательных и нежелательных исходов,

100- коэффициент расчета.

Анализ эффективности применения существующего стандарта диагностики показал необходимую сумму финансовых затрат 797000 сум на одного пациента.

Анализ экономической эффективности внедрения в практическую деятельность педиатра программу дифференциальной диагностики РА и АП у детей при обращении больного в поликлинике позволил определить тактику ведения пациентов данной категории: госпитализация в отделение детской аллергологии, или в отделение детей раннего возраста и пульмонологии.

В результате внедрения разработанной программы дифференциальной диагностики респираторных состояний у детей, за счет сокращения расходов на диагностике, получили достижение экономической эффективности в сумме 3 300 000 сум финансовых затрат на одного пациента:

$$C/\text{Э} = (559000 - 262000) : (14 - 5) \times 100 = 3\,300\,000 \text{ сум};$$

Таким образом, использование программы дифференциальной диагностики респираторных состояний у детей в практическую деятельность педиатров, аллергологов, пульмонологов и ВОП позволили экономить с государственного бюджета 3 300 000 сум на одного больного в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. В структуре этиологии респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста преобладает ассоциация ЦМВ с герпесвирусом- 35,8% и *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* -31,3%. Отдельные случаи *Mycoplasma pneumoniae* составляют 25,2%, *Chlamydia pneumoniae* -2,3%, случаи *Candida* -5,4%. При этом у детей школьного возраста установлена ассоциация *Streptococcus hemolyticus* + *Staphylococcus aureus*-35-44%, герпес+ *Mycoplasma pneumoniae* -12%, *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* -13-28%. Установлена учащение случаев ассоциации *Mycoplasma pneumoniae* с *Candida* у детей раннего (31,3%) и дошкольного возраста (28%).
2. У детей раннего возраста установлены респираторные проявления пищевой аллергии (69,3%) с сенсibilизацией на смесь пищевых продуктов-1,6 МЕ/мл и смесь овощей-1,7 МЕ/мл. У детей дошкольного возраста установлена высокая реактивность к аллергенам сорных (4,2 МЕ/мл) и луговых трав (3,4 МЕ/мл), средняя реактивность к аллергенам домашней пыли (1,9 МЕ/мл) и пищевой смеси (1,9МЕ/мл).
3. Установлено, что важными и надежными индикаторами дифференциации АП и РА у детей являются IgE, ПКТ, IL-8, IL-13 в сыворотке крови.
4. Установлено, что симптом «ночная потливость» является ведущим при РА у детей с коинфекцией, а информативными индикаторами при этом являются ПКТ, IgE и IL-13.
5. Алгоритм диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией с изучением IgE, ПКТ и IL-13, позволяет точной постановке диагноза и своевременному выбору тактики ведения пациентов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

- 1.** Рекомендуется учет информации о том, что респираторная аллергия у детей в 37,8% случаев мимикрирует под симптомами респираторных инфекций.
- 2.** Рекомендуется использование в практическую деятельность ВОП СВП и семейных поликлиник разработанную циклическую матрицу с показателями ПКТ, IL-17A и IL-13 для дифференциальной диагностики атипичных пневмоний у детей при коинфекции и ассоциации с аллергией.
- 3.** Рекомендуется использование в практическую деятельность детских аллергологов центральных районных и городских семейных поликлиник разработанного алгоритма диагностики респираторных аллергозов с коинфекцией у детей с определением IgE, IL-13 и прокальцитонина в сыворотке крови.
- 4.** При постановке диагноза и дифференциации респираторных состояний рекомендуется учет информации о том, что содержание прокальцитонина и IL-17A в крови, легочный узел на рентгенограмме легких являются информативными индикаторами атипичной пневмонии у детей дошкольного возраста.
- 5.** С целью дифференциальной диагностики респираторных аллергозов и атипичных пневмоний у детей с учетом возраста и коинфекции, на этапе первичного звена здравоохранения ВОП и на 2-й этап в областных и централизованных специализированных центрах педиатрами, аллергологами и пульмонологами рекомендуется внедрение в стандарты диагностики пневмонии определение IgE, прокальцитонина, IL-8, IL-13 и IL-17A в крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимova X. П., Алибекова М. Б. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения // Вестник экстренной медицины. 2019. №1.
2. Анганова Е. В., Ветохина А. В., Распопина Л. А. и др. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*. Журнал микробиология. 2017. № 5. С. 70–77.
3. Асано К, Камей К, Хебисава А. Аллергический бронхолегочный микоз – патофизиология, гистология, диагностика и лечение. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e24. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e24
4. Атоева М.А., Хайитов А.Х. Грипп в условиях пандемии коронавирусной инфекции. *Инфекция, иммунитет и фармакология*, №4, 2022, с.53-57.
5. Атоева М.А., Хайитов А.Х. Острые респираторные вирусные инфекции в период пандемии *Central Asian Journal of medica and natural sciences*. mar-apr 2023, vol 04, 184-189. <https://cajmns.centralasianstudies.org/index.php/CAJMNS/index>
6. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. *Вестн. Российского университета дружбы народов. Медицина*. 2018; 22 (1): 29–42.
7. Белевский А.С. Двойная блокада ил-4 и ил-13 Дупилумабом, антителом к ИЛ-4ra, необходима для комплексного подавления воспаления 2-го типа // *Астма и аллергия*. 2020. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dvoynaya-blokada-il-4-i-il-13-dupilumabom-antitelom-k-il-4ra-neobhodima-dlya-kompleksnogo-podavleniya-vozpалeniya-2-go-tipa>
8. Бисенова Н. М., Тулеубаева Э. А., Трофимчук Е. В. Микробиологическое исследование респираторного тракта амбулаторных пациентов // *Медицина и экология*. 2021. №2 (99)

9. Бронхофонография у детей 2–7 лет при бронхообструктивном синдроме Лерхендорф Ю. А., Лукина О. Ф., Петрениц Т. Н., Делягин В. М. // Практич. медицина. 2017. № 2. С. 134–137.
10. Вишняков В.В. Оториноларингология. Учебник. ГЭОТАР-Медиа, 2022 [г.](#)
11. Воропаева Н. М., Немченко У. М., Григорова Е. В. и др. Этиологическая структура инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей инфекций. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(1):68-73 <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-1-68-73>
12. В. Вос Т., Лим СС, Аббафати К., Аббас КМ, Аббаси М., Аббасифард М. и др. Глобальное бремя 369 заболеваний и травм в 204 странах и территориях, 1990–2019 гг.: систематический анализ для исследования глобального бремени болезней 2019 г. *Lancet*. 2020;396:1204–1222.
13. Горбич, О. А. Атипичная пневмония - значимая проблема детского возраста / О. А. Горбич // Медицинский журнал. - 2016. - № 3. - С. 57-61.
14. Грин А.Е., Поттенгер С., Монши М.С., Бартон Т.Е., Фелан М., Нил Д.Р. Метаболическое профилирование дыхательных путей во время инфекции *Streptococcus pneumoniae* идентифицирует аминокислоты с разветвленной цепью как признаки колонизации верхних дыхательных путей. *PLoS Pathog*. 2023;19(9):e1011630. doi: 10.1371/journal.ppat.1011630.
15. Джулия В., Масия Л., Домбрович Д. Влияние диеты на астму и аллергические заболевания. *Nat. Rev. Immunol*. 2015;15:308–322. doi: 10.1038/nri3830.
16. Диагностические и лечебные методы при внебольничной пневмонии с атипичной этиологией у детей Ибрагимов М.Ф., Шавази Н.М., Лим М.В., Атаева М.С. *Вестник врача №4(101)-2021. -С.-29-32.*
17. Интерлейкин-8 способен поддерживать провоспалительную активность моноцитов (макрофагов) человека М.Е. Меняйло, В.В. Малащенко, В.А. Шмаров, Н.Д. Газатова, О.Б. Мелашенко, А.Г. Гончаров, Г.В. Селедцова, В.И. Селедцов // *Гены & Клетки* Том XIII, №1, 2018-с.65-69

18. Ирсалиева Ф. Х., Современные аспекты оптимизации специфической иммунотерапии при респираторных аллергиях в Узбекистане // докторская диссертация // 14.00.36 – Аллергология и иммунология (медицинские науки). Ташкент, 2016. с. 77.
19. Кабата Х., Моро К., Коясу С. ILC2. Регуляторная сеть врожденных лимфоидных клеток группы 2 (ILC2) и ее основные механизмы. *Immunol. Rev.* 2018;286:37–52. doi: 10.1111/imr.12706.
20. Калил АС и Томас ПГ, «Критические заболевания, связанные с вирусом гриппа: патофизиология и эпидемиология», *Critical Care* 23, № 1 (2019): 258, 10.1186/s13054-019-2539-x.
21. Канту-Флорес К., Ривера-Альфарио Г., Муньос-Эскаланте Х.К., Нойола Д.Э. Глобальное распределение инфекций респираторно-синцитиального вируса А и В: систематический обзор. *Pathog Glob Health.* 2022;116(7):398-409.
22. Ким К., Юнг С., Ким М., Парк С., Ян Х.Дж., Ли Э. Глобальные тенденции в доле инфекций, вызванных микоплазмой пневмонии, устойчивой к макролидам : систематический обзор и метаанализ. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2220949.
23. Коронавирусная инфекция у детей. Зверева Н. Н., Сайфуллин М. А., Ртищев А. Ю., Шамшева О. В., Пшеничная Н. Ю. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 270–278
24. Ламбрехт Б.Н., Хаммад Х., Фэхи Дж.В. Цитокины астмы. *Иммунитет.* 2019;50:975–991. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.018
25. Лукова О. Ф. Функции внешнего дыхания у детей и подростков // *Практич. пульмонология.* 2017. № 4. С. 39–43.
26. Митковская О.А. Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия в методике лечения аллергозов. *вестник Казнму №3-2018.-с.481-485*
27. Момтазманеш С., Могаддам С.С., Гамари С.-Х., Рад Э.М., Резаи Н., Шобейри П., Аали А., Аббаси-Кангевари М., Аббаси-Кангевари З., Абдельмассе М. и др. Глобальное бремя хронических респираторных

заболеваний и факторы риска, 1990–2019 гг.: обновленная информация по результатам исследования глобального бремени болезней, 2019 г. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi: 10.1016

28. Невская Л.В., Лавренчик Е.А., Жданова М.Ю. Аллергены на основе рекомбинантных белков. *Иммунология*. 2018; 39(4): 239-242. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-4-239-242>

29. Омори Р., Наката Й., Тессмер Х.Л., Сузуки С., Сибаяма К. Детерминанта периодичности заболеваемости *Mycoplasma pneumoniae*: понимание с помощью математического моделирования. *Sci Rep*. 2015;5:14473. doi: 10.1038/srep14473.

30. Очилова С.С., Ёдгорова Н.Т., Эрнаева Г.Х. Роль *Mycoplasma Pneumoniae* в качестве этиологического агента при заболеваниях респираторного тракта. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»*. 2017.- № 4. -С.- 110-128.

31. Перкин М.Р. Раннее введение аллергенной пищи для всех младенцев. *Lancet*. 2022;399:2329–2331. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00788-7.

32. Прогнозирование развития пневмонии у детей при вспышке респираторного микоплазмоза. Кокорева С.П., Разуваев О.А., Ahunbaeva. 2016; (2): 45-49.

33. Сатер П.М., Тейлер М., Бютчер М., Зайлер М., Вайбель Л., Бергер С. Частая и клиническая инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*, у детей с эмоциональный подъем. *JAMA Dermatol*. 2020;156:144-150. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3602.

34. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(1):32-37. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37.

35. Согласованные рекомендации по ведению детей с аллергическими болезнями в период пандемии нового коронавируса SARS-CoV-2 (инфекции COVID-19). Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., Вишнева Е.А., Ильина Н.И., Ненашева Н.М., Куличенко Т.В., Фомина Д.С.

Педиатрическая фармакология. 2020; 17 (2): 119–122.[doi:0.15690/pf.v17i2.2097](https://doi.org/10.15690/pf.v17i2.2097))

36. Татаурщикова Н.С. Персонализированная иммунотерапия: в фокусе часто и длительно болеющий ребенок. Педиатрия (Прил.к журн. Consilium Medicum). 2017; 3: 50–54. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.50-54

37. Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 4: 42–45. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.000025

38. Улучшение лечебных методов внебольничной пневмонии с атипичной этиологией Шавази Н.М., Ибрагимова М.Ф., Лим М.В., Атаева М.С., Рустамова Ю.М., Шамсиддинова Д.К. // Достижения науки и образования. 2021. №4 (76).

39. Фукс О., Бахмер Т., Рабе К.Ф., фон Мутиус Э. Переход астмы из детства во взрослую жизнь. *Lancet Respir. Med.* 2017;5:224–234.

40. Характеристика этиологической структуры инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи в многопрофильном стационаре Китов Б. Н., Гумилевский Б. Ю., Колосовская Е. Н. и др.//Вестник Российской военной-медицинской академии. 2020. 1(69). С. 7–11.

41. Чжан В., Луан Р. Оценка влияния немедикаментозных вмешательств против COVID-19 на заболеваемость эпидемическим паротитом в Сычуани, Китай. *BMC Infect Dis* 2021; 21:886.

42. Agarwal R. et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J.* 2024 Apr 4;63(4):2400061. doi: 10.1183/13993003.00061-2024. PMID: 38423624; PMCID: PMC10991853.

43. Alosaimi B., Naeem A., Hamed ME и др., «Коинфекция гриппа, связанная с тяжестью течения и смертностью у пациентов с COVID-19», *Virology Journal* 18, № 1 (2021): 127, 10.1186/s12985-021-01594-0.

44. Alosaimi B., Naeem A., Hamed ME и др., «Коинфекция гриппа, связанная с тяжестью течения и смертностью у пациентов с COVID-19», *Virology Journal* 18, № 1 (2021): 127, 10.1186/s12985-021-01594-0.
45. Baeton ML, Zhang XS, Uldum SA, Bébéar C, DumkeR, Gullsby K, and others. ESCMID Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC) are members of the *Mycoplasma pneumoniae* subgroup, not listed as individual authors. *Mycoplasma pneumoniae* infections, 11 European countries and Israel, 2011-2016. *Euro Surveill.* 2020;25:1900112
46. Baroudy N.R.E., Refay A.S.E., Hamid T.A.A. et al. Respiratory viruses and atypical bacteria co-infection in children with acute respiratory infection. // *Open Access Maced J Med Sci.* – 2018. – 6. – P. 1588–1593.,
47. Bordi L., Nicastrì E., Scorzolini L. et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. // *Eurosurveillance.* – 2020. – 25. - 2000170.
48. Busse WW, Kraft M., Rabe KF, Deniz Y., Rowe PJ, Ruddy M., Castro M. Понимание ключевых вопросов лечения неконтролируемой персистирующей астмы с воспалением 2 типа. *Eur. Respir. J.* 2021;58:2003393. doi: 10.1183/13993003.03393-2020.
49. Chen J, Zhang J, Lu Z, Chen Y, Huang S, Li H и др. *Mycoplasma pneumoniae* среди китайских амбулаторных детей с легкими инфекциями дыхательных путей во время пандемии коронавирусной болезни 2019 г. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e0155021. doi: 10.1128/spectrum.01550-21.
50. Cho HJ, Rhee JE, Kang D, Choi EH, Lee NJ, Woo S, Lee J, Lee SW, Kim EJ, Yun KW. Epidemiology of Respiratory Viruses in Korean Children Before and After the COVID-19 Pandemic: A Prospective Study From National Surveillance System. *J Korean Med Sci.* 2024 May 20;39(19):e171. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e171. PMID: 38769924; PMCID: PMC11106558.
51. Clausen M., Jonasson K., Keil T., Beyer K., Sigurdardottir ST Рыбий жир в младенчестве защищает от пищевой аллергии в Исландии — результаты

исследования когорты новорожденных. Аллергия. 2018;73:1305–1312. doi: 10.1111/all.13385.

52. Clausen M., Jonasson K., Keil T., Beyer K., Sigurdardottir ST Рыбий жир в младенчестве защищает от пищевой аллергии в Исландии — результаты исследования когорты новорожденных. Аллергия. 2018;73:1305–1312. doi: 10.1111/all.13385.

53. De Paepe E, Plekhova V, Vangeenderhuysen P, Baeck N, Bullens D, Claeys T, De Graeve M, Kamoen K, Notebaert A, Van de Wiele T, Van Den Broeck W, Vanlede K, Van Winckel M, Vereecke L, Elliott C, Cox E, Vanhaecke L. Integrated gut metabolome and microbiome fingerprinting reveals that dysbiosis precedes allergic inflammation in IgE-mediated pediatric cow's milk allergy. *Allergy*. 2024 Apr;79(4):949-963. doi: 10.1111/all.16005. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38193259.

54. Dwivedi V, Kopanja S, Schmidthaler K, Sieber J, Bannert C, Szépfalusi Z. Preventive allergen immunotherapy with inhalant allergens in children. *Allergy*. 2024 Aug;79(8):2065-2087. doi: 10.1111/all.16115. Epub 2024 Apr 8. PMID: 38588176.

55. Finkelman F. Identification of IgE as the AllergyAssociated Ig Isotype. *J. Immunol*. 2017; 198: 3–4.

56. Gerday S, Graff S, Moermans C, Guissard F, Paulus V, Henket M, Louis R, Schleich F. Суперответчики на анти-IL-5/анти-IL-5R характеризуются высоким количеством эозинофилов в мокроте на исходном уровне. *Thorax*. 2023 doi: 10.1136/thorax-2022-219781.

57. Goetzl EJ. Th2 cells in rapid immune responses and protective avoidance reactions. *FASEB J*. 2024 Feb 29;38(4):e23485. doi: 10.1096/fj.202302584RR. PMID: 38372961

58. Guarnieri KM, Saba NK, Schwartz JT, Devonshire AL, Bufford J, Casale TB, Rothenberg ME, Andorf S. Food Allergy Characteristics Associated With Coexisting Eosinophilic Esophagitis in FARE Registry Participants. *J Allergy Clin*

Immunol Pract. 2023 May;11(5):1509-1521.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.008. Epub 2023 Feb 18. PMID: 36801492; PMCID: PMC10164686.

59. Hamilton R, Matsson P, Chan S, et al. Analytical Performance Characteristics, Quality Assurance and Clinical Utility of Immunological Assays for Human Immunoglobulin E (IgE) Antibodies of Defined Allergen Specificities; Approved Guideline—Third Ed. CLSI document I/LA20-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, 2016.

60. Jia L., Xie J., Zhao J. et al. Mechanisms of severe mortality associated bacterial co-infections following influenza virus infection. // Front Cell Infect Microbiol. – 2017. – 7. – P. 338

61. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M и др. Реальная эффективность и характеристики суперответчика на меполизумаб при тяжелой эозинофильной астме. Chest. 2020;158:491–500. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.042.

62. Legochnye funktsionalnye testy: ot teorii k praktike. Rukovodstvo dlia vrachei / Eds. O. I. Savushkina, A. V. Chernyak. Moscow : STROM, 2017. 192 p. (In Russian)

63. Manti S, Gambadauro A, Galletta F, Ruggeri P, Piedimonte G. Update on the Role of β 2AR and TRPV1 in Respiratory Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Sep 24;25(19):10234. doi: 10.3390/ijms251910234. PMID: 39408565; PMCID: PMC11477158.

64. Manti S, Gambadauro A, Galletta F, Ruggeri P, Piedimonte G. Update on the Role of β 2AR and TRPV1 in Respiratory Diseases. Int J Mol Sci. 2024 Sep 24;25(19):10234. doi: 10.3390/ijms251910234. PMID: 39408565; PMCID: PMC11477158

65. Mao S, Wu L. Coinfection of viruses in children with community-acquired pneumonia. BMC Pediatr. 2024 Jul 16;24(1):457. doi: 10.1186/s12887-024-04939-0. PMID: 39014398; PMCID: PMC11250944.

66. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Роль биологических препаратов при астме. Am J Respir Crit Care Med. 2019;199(4):c.433–445.

67. Melén E, Zar HJ, Siroux V, Shaw D, Saglani S, Koppelman GH, Hartert T, Gern JE, Gaston B, Bush A, Zein J. Asthma Inception: Epidemiologic Risk Factors and Natural History Across the Life Course. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024 Sep 15;210(6):737-754.
68. Milani GP, Alberti I, Abodi M, Lakoumentas J, et al. systematic review and meta-analysis on nutritional and dietary interventions for the treatment of acute respiratory infection in pediatric patients: An EAACI taskforce. *Allergy*. 2024 Jul;79(7):1687-1707. doi: 10.1111/all.15997. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38174413.
69. Morozumi M, Tajima T, Sakuma M, Shouji M, Meguro H, Saito K и др. Изменения типа последовательности, связанные с уменьшением устойчивости *Mycoplasma pneumoniae* к макролидам. *Japan Emerg Infect Dis*. 2020;26:2210–2213. doi: 10.3201/eid2609.191575.
70. Nickbakhsh S., Ho A., Marques DFP, McMenamin J., Gunson RN и Murcia PR, «Эпидемиология сезонных коронавирусов: установление контекста возникновения коронавирусного заболевания 2019», *The Journal of Infectious Diseases* 222, № 1 (2020): 17–25, 10.1093/infdis/jiaa185.
71. Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, Prescott SL, Makrides M. Рандомизированное контролируемое исследование раннего регулярного потребления яиц для профилактики аллергии на яйца. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017;139:1600–1607.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052.
72. Patadia R, Casale TB, Fowler J, Patel S, Cardet JC. Advancements in biologic therapy in eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2024 Apr;24(4):251-261. doi: 10.1080/14712598.2024.2342527. Epub 2024 Apr 23. Erratum in: *Expert Opin Biol Ther*. 2024 Nov;24(11):i-ii. doi: 10.1080/14712598.2024.2415245. PMID: 38619468.
73. Perkin MR, Bahnson HT, Logan K., Marrs T., Radulovic S., Knibb R. и др. Факторы, влияющие на соблюдение режима лечения в исследовании раннего введения аллергенной пищи. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019;144:1595–1605. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.046.

74. Popov K. S., Burlutskaya A. V., Bikusheva R. N. et al. Association of Vegetative Parameters and Level of Control of Bronchial Asthma in Children // Medical Almanac. 2018. No. 3. P. 60–64. (In Russian).
75. Santos AF. Et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023 Dec;78(12):3057-3076. doi: 10.1111/all.15902. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37815205.
76. Satitsuksanoa P, van de Veen W, Akdis M. В-клетки при пищевой аллергии. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):49-51. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.014
77. Shankar A., McAlees JW, Lewkowich IP Модуляция сигнализации цитокинов IL-4/IL-13 в контексте аллергических заболеваний. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2022;150:266–276. doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.012.
78. Uddbäck I, Michalets SE, Saha A, et.al. Prevention of respiratory virus transmission by resident memory CD8⁺ T cells. *Nature*. 2024 Feb;626(7998):392-400. doi: 10.1038/s41586-023-06937-1. Epub 2023 Dec 12. PMID: 38086420; PMCID: PMC11040656.
79. Vasileiadou S., Wennergren G., Celind FS, Åberg N., Pettersson R., Alm B. и др. Употребление рыбы и жизнь на ферме снижают аллергический ринит в возрасте двенадцати лет. *Pediatr. Allergy Immunol*. 2018;29:283–289.
80. Wang H, Zhao M, Liu S, Wang X. Эффективность и безопасность инъекций редуниг в сочетании с азитромицином при лечении микоплазменной пневмонии у детей: систематический обзор и метаанализ. *Фитомедицина*. 2022;106:154402. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154402.
81. Zhang G., Hu C., Luo L. et al. Clinical features and outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. // *J Clin Virol*. – 2020. – 127. - 104364.
82. Zhao F, Liu L, Tao X, He L, Meng F, Zhang J. Культурально-независимое обнаружение и генотипирование *Mycoplasma pneumoniae* в клинических образцах из Пекина. *China PLoS ONE*. 2015;10:e0141702. doi: 10.1371/journal.pone.0141702.