

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА**

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ COVID-19:  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ИММУННОГО ОТВЕТА И  
РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ**

**Монография**

**Ташкент – 2025 г.**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**«Подтверждаю»  
Министерство Здравоохранения  
Председатель научно-технического совета  
\_\_\_\_\_ Ш.К.Атаджанов  
« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025-г.**

**ТАШМАТОВА ГУЛНОЗА АЪЛОЕВНА**

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ COVID-19:  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ИММУННОГО ОТВЕТА И  
РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ**

**Монография**

**Ташкент – 2025 г.**

**ББК: 54.122**

**Ташматова Г.А.** // “Бронхиальная астма у детей после COVID-19: особенности течения, иммунного ответа и респираторной функции” монография // Ташкент -2025 г. – 194 стр.

**Ташматова Гулноза Аълоевна** – доцент кафедры детских болезней Ташкентской медицинской академии, доктор философии по медицинским наук.

**Рецензенты:**

**Султанова Н.С.-** доцент кафедры пропедевтики детских болезни Ташкентской Медицинской Академии, доктор медицинских наук.

**Саъдуллоева И.К.–** Заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Бухарского государственного медицинского института, PhD.

Монография рассмотрено и утверждена на заседании проблемной комиссии ТМА, протокол № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Монография рассмотрено и утверждено на заседании Ученого Совета ТМА, протокол № \_\_\_\_ от «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 г.

Монография посвящена эпидемиологическим особенностям бронхиальной астмой у детей. В монографии на основе собственных исследований и данных отечественной и зарубежной литературы представлено современное состояние проблемы бронхиальной астмы у детей с освещением механизма развития, клинических проявлений, диагностики и лечения заболевания. Монография предназначена для студентов медицинских ВУЗов и врачей общей практики.

**ISBN:**

**© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», 2025**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ .....                                                                                                                            | 5  |
| ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО-<br>ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У<br>ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....        | 18 |
| §1.1. Современные представления о бронхиальной астме и механизмах<br>формирования гиперреактивности дыхательных путей .....               | 18 |
| §1.2. Бронхиальная астма у детей в условиях коронавирусной инфекции..                                                                     | 24 |
| §1.3. Клинические и иммунологические аспекты БА у детей с COVID-19.                                                                       | 30 |
| §1.4. Роль макро- и микроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у<br>детей, переболевших COVID-19.....                                 | 36 |
| §1.5. Организация медицинской помощи детям с бронхиальной астмой в<br>условиях пандемии COVID-19.....                                     | 44 |
| ГЛАВА II. МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИКО-<br>ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ<br>ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ..... | 49 |
| §2.1. Общая характеристика обследованных детей .....                                                                                      | 49 |
| §2.2. Методы клинических и функциональных исследований .....                                                                              | 53 |
| §2.3. Лабораторные методы исследования .....                                                                                              | 57 |
| ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ<br>БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19.....                                     | 60 |
| §3.1. Анализ факторов, способствующих возникновению бронхиальной<br>астмы.....                                                            | 60 |
| §3.2. Особенности течения коронавирусной инфекции у детей с БА .....                                                                      | 65 |
| §3.3. Клинико-лабораторная характеристика БА у детей .....                                                                                | 71 |
| §3.4. Особенности клеточного, цитокинового и гуморального<br>иммунитета у детей с бронхиальной астмой перенёсших COVID-19.....            | 79 |
| ГЛАВА IV. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ<br>БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ.....                                                                  | 96 |

|                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| §4.1. Характеристика результатов спирометрического исследования у детей в обследуемых группах .....                                                                                                | 96  |
| §4.2. Характеристика результатов бодиплетизмографии у детей в с БА....                                                                                                                             | 103 |
| §4.3. Оценка функции внешнего дыхания у детей с БА перенёсших<br>коронавирусную инфекцию .....                                                                                                     | 110 |
| ГЛАВА V. КОРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСЭЛЕМЕНТОЗА С<br>КЛИНИЧЕСКИМИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ, БИОХИМИЧЕСКИМИ И<br>ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ПАРАМЕТРАМИ У ДЕТЕЙ С<br>БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19..... | 117 |
| § 5.1. Взаимосвязь микроэлементного статуса с иммунологическими<br>параметрами.....                                                                                                                | 117 |
| § 5.2. Анализ взаимосвязей клинических симптомов и параметров<br>бодиплетизмографии у больных бронхиальной астмой.....                                                                             | 122 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....                                                                                                                                                                                   | 143 |
| ВЫВОДЫ .....                                                                                                                                                                                       | 194 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....                                                                                                                                                                    | 196 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                                                                                                            | 197 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|                 |                                                                  |
|-----------------|------------------------------------------------------------------|
| АР              | - аллергический ринит                                            |
| АтД             | - атопический дерматит                                           |
| АДФ             | - аденозиндифосфат                                               |
| АМФ             | - аденозинмонофосфат                                             |
| БА              | – бронхиальная астма                                             |
| БТ              | - базисная терапия                                               |
| БПГ             | - бодиплетизмография                                             |
| ДО              | - дыхательный объем                                              |
| ЖЕЛ             | - жизненная емкость лёгких                                       |
| ИЛ              | - интерлейкин                                                    |
| ИФА             | - иммуноферментный анализ                                        |
| ИГКС            | - ингаляционные глюкокортикостероиды                             |
| КГ              | - контрольная группа                                             |
| КП              | - коморбидная патология                                          |
| МЭ              | - микроэлементы                                                  |
| ОЕЛ             | - общая емкость легких                                           |
| ООЛ             | - остаточный объем легких                                        |
| ОФВ1            | - объём форсированного выдоха за 1 секунду                       |
| ПСВ             | - пиковая скорость выдоха                                        |
| ПФМ             | - пикфлоуметрия                                                  |
| СД              | - спокойное дыхание                                              |
| ФАН             | – фагоцитарная активность нейтрофилов                            |
| ФВД             | – функция внешнего дыхания                                       |
| ФЖЕЛ            | - форсированная жизненная ёмкость легких                         |
| ФОЕ             | - функциональная остаточная емкость                              |
| ФНО- $\alpha$ ; | - фактор некроза опухоли альфа                                   |
| Amax            | - максимальная амплитуда биоэлектрической активности мышц        |
| API             | - Asthma Predictive Index, индекс прогноза бронхиальной астмы    |
| CD3+            | – Т-лимфоциты                                                    |
| CD4+            | – Т-хелперы                                                      |
| CD8+            | – Т-супрессоры                                                   |
| CD16+           | – естественные киллеры                                           |
| CD20+           | – В-лимфоциты.                                                   |
| IGA             | - Investigator's global assessment (шкала оценки АтД)            |
| IgA             | – иммуноглобулины класса А                                       |
| IgM             | – иммуноглобулины класса М                                       |
| IgG             | –иммуноглобулины класса G                                        |
| IgE             | – иммуноглобулины класса E                                       |
| GINA            | - Глобальная Стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы |

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)**

Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) 5 мая 2023 года объявила, что режим чрезвычайной ситуации из-за пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 отменена, однако было подчеркнуто, что «...отмена статуса пандемии не означает, что угроза распространения коронавируса полностью миновала...»<sup>1</sup>. В этой связи крайне важно знать последние данные о заболевании и обновлять информацию о текущей эпидемиологической ситуации, поскольку появление новых штаммов SARS CoV-2 вызывает обеспокоенность во всем мире и диктует необходимость готовности систем здравоохранения всех стран к новым подъемам заболеваемости.

Дети и подростки более устойчивы к заболеванию, либо заболевание у них протекает с более легкими симптомами и характеризуется низким уровнем смертности. Однако педиатрическая когорта может играть важную роль в распространении SARS-CoV-2 среди населения. Помимо выделения вируса через дыхательные пути, в течение нескольких недель после постановки диагноза наблюдается выделение вируса с фекалиями, что создает проблему для инфекционного контроля. Остаются спорными вопросы госпитализации пациентов детской когорты, маршрутизации и широкомасштабной специфической и неспецифической профилактики.

На сегодняшний день во всем мире проводятся ряд научных исследований, о влиянии вирусных респираторных инфекции на обострении БА у детей и взрослых. В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано влияние на развитие обострений БА респираторных вирусов, таких как риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, коронавирусы и вирусы гриппа<sup>2</sup>. С учетом возросшей нагрузки на систему здравоохранения, связанной с коронавирусной болезнью (COVID-

---

<sup>1</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года № ПФ-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и охраны здоровья».

<sup>2</sup> Vakakos A. et al. Epidemiology and Immunopathogenesis of Virus Associated Asthma Exacerbations //Journal of Asthma and Allergy. – 2023. – С. 1025-1040.

19), представляется актуальным обобщение имеющихся в настоящее время рекомендаций по ведению пациентов с БА и оценка эффективности дифференцированных методов лечения детей с БА после перенесение коронавирусную инфекцию остается приоритетом научных исследований специалистов.

В настоящее время в республике Узбекистан проводится масштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения. Основным путем достижения поставленных целей, в том числе является «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также поддержка здорового образа жизни за счет формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной помощи и диспансеризации – это важные задачи по профилактике заболеваний».<sup>3</sup> В связи с этим важно не допустить распространения среди населения различных аллергических заболеваний, поднять на новый уровень оказания современных медицинских услуг, снизить осложнения заболевания и улучшить качество жизни за счет совершенствования методов использования современных технологий.

Данная диссертация в определенной степени служит для реализации задач Указа Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указа Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года ПФ-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», Постановления Президента Республики Узбекистан от 27 июля 2020 года №ПП-4790 «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан» и Постановления

---

<sup>3</sup> Указ Президента Республики Узбекистан, от 28.01.2022 г. № УП-60 “О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 – 2026 годы”

Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года № ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышение эффективности медицинских услуг», а также других нормативно правовых документов, связанных с данной деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

#### **Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации.<sup>4</sup>**

Исследования посвященные выявлению факторов риска и клинико-иммунологических и функциональные особенностей течения БА у детей перенёсших COVID-19, оптимизации методов диагностики и лечения проводятся в ряде научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе: экспертами ВОЗ (GINA, 2018, 2022), Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine (США), UNICEF, Center for Allergic and Immune Disorders (Нью-Йорк, США), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (Мэриленд, США), Department of Prevention (Италия), Vilnius, Sveikatos mokslai (Литва), European Respiratory Society (Австрия), Murdoch Children's Research Institute(Австралия), National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology (Индия), Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, University of Chang Gung (Тайван); Научный центр здоровья детей (Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии и Ташкентской медицинской академии(Узбекистан).

Во всем мире получены ряд научных результатов по разработке и оптимизации методов диагностики и лечения БА у детей, в том числе: определена роль факторов риска в формирование аллергических заболеваний

---

<sup>4</sup>[www.vanderbilt.edu](http://www.vanderbilt.edu),[www.gwu.edu](http://www.gwu.edu),[www.columbia.edu](http://www.columbia.edu),[www.ovgu.de](http://www.ovgu.de),[www.dji.de](http://www.dji.de),[www.usp.br](http://www.usp.br), [www.kuleuven.be](http://www.kuleuven.be),[lhmc-hosp.gov.in](http://lhmc-hosp.gov.in),[www.schneider.org.il](http://www.schneider.org.il),[www.cdc.gov](http://www.cdc.gov), [eng.tmu.edu.tw](http://eng.tmu.edu.tw),[karazin.ua](http://karazin.ua),[www.tma.uz](http://www.tma.uz)

и его течения, клинико-иммунологические изменения (Children's Nutrition Research Center, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, США); выявлена роль генов ARG16GLY и GLN27GLU в патогенезе atopической патологии у детей (National Institute of Biomedical Genomics, National Institute of Epidemiology, Индия); определена роль HLA-генотипа в развитие БА у детей и подростков (Научный центр здоровья детей, Москва); разработаны программы для ведение больных БА в период пандемии COVID-19 (All India Institute of Medical Sciences, Индия); разработано рекомендация по ведению пациентов с БА с различными фенотипами и эндотипами в условиях пандемии COVID-19 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Мэриленд, США); определена активность эозинофилов при диагностике atopической астмы у детей пренёсших коронавирусную инфекцию (Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe, Vilnius, Sveikatos mokslai, Литва); определена частота встречаемости, факторы развития, диагностика и комплексное лечение метаболического синдрома у детей с БА (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии, Узбекистан).

На сегодняшний день в мировом масштабе проводятся научные исследования по выявлению клинических особенностей БА у детей постковидном состоянии, диагностики и оптимизации методов лечения, в том числе: выявление специфических клинико-иммунологических особенностей аллергической патологии, наличие наследственной предрасположенности к БА у детей; выявление иммунологических маркеров при диагностике заболевания; определение взаимосвязи между функциональным состоянием зависимости тяжести течение БА, оценка состояния иммунологических показателей в крови; совершенствование методов диагностики и лечения БА, оценка эффективности дифференцированных методов лечения заболевания после перенесение коронавирусную инфекцию.

**Степень изученности проблемы.** По данным многочисленных клинических исследований, проведенных в последние годы в разных странах мира, отмечается высокая встречаемость БА, которая является наиболее распространенным хроническим аллергическим заболеванием органов дыхания. Вирусные респираторные инфекции являются наиболее частыми триггерами тяжелых обострений БА у детей и взрослых (Su P., Jiang C., Zhang Y., 2023, Romero-Tapia S. J., 2023).

В период пандемии COVID-19 предполагалось, что пациенты с аллергией и БА подвергнутся более высокому риску развития и тяжелому течению заболевания, однако Selberg S. et al. (Selberg S. et al., 2020) проанализировав статистические данные, исследований из разных стран, пришли к выводу, что БА и аллергия не являются факторами, увеличивающими риск заражения COVID-19 и не способствуют тяжелому течению заболевания, при условии если БА имеет контролируемое течение (Chen C. et al., 2024).

По мнению некоторых авторов, хронизация патологического процесса при БА приводит к ухудшению качества жизни больных, снижению их активности, инвалидизации и смертности (Hamadneh M., Alquran A., Manna R. 2023). Были определены клиничко-функциональные особенности течения БА у детей, и составлена программа профилактики для данной категории больных (Кравченко Н. Ю., 2023.).

Данные, свидетельствующие об участии минералов и микроэлементов в разных звеньях патогенеза аллергии многочисленные, но разрозненные и противоречивые (Zajac D., 2021, Лебеденко А. А., 2023, Sindhuja S., 2023). При этом мало работ, в которых изучалось состояние микро- и макроэлементов детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА (Moretti A., 2023).

В настоящее время в Узбекистане проведено ряд исследований по изучению патогенеза и оптимизации методов лечения БА. Изучены иммунологические и генетические механизмы патогенеза БА у подростков и

на этой основе сформирован план рациональных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий (Зиядуллаев Ш.Х., 2015, Агзамова Ш.А., 2021, Закирова У.И., 2021); путем обобщённой оценки состояния эндотелиальной системы при бронхиальной астме, влияние ряда иммунологических показателей и неспецифических иммунных факторов и их взаимосвязи было усовершенствовано патогенетическое лечение заболевания (Базарова С.А., 2016); разработаны научно-практические рекомендации по усовершенствованию теоретических и методологических основ фармакосоциальной оценки лекарственных средств, применяемых при лечении заболеваний органов дыхания, аллергического ринита, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, а также по обеспечению лекарственными средствами, применяемыми при лечении заболеваний (Суюнов Н.Д., 2017; Мухторов Ш.М., 2023); выявлены патогенетические особенности лечения, реабилитации и профилактики острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции (Хайдарова М.М., 2018; Махпиева Г.К., 2022); установлена частота встречаемости, факторы риска развития метаболического синдрома у детей с бронхиальной астмой и выявлены клиничко-лабораторные особенности для разработки комплексного подхода к их диагностике и лечению (Азизова Н.Д., 2019; Ганиев Б.С., 2023); изучено распространённость симптомов астмы и аллергии у школьников в промышленных регионах Узбекистана (Ташматова Г.А., 2020; Миррахимова М.Х., 2021).

До настоящего времени в Республике Узбекистан не проводились исследования о влиянии COVID-19 на течение БА, а также до конца не изучена роль макро- и микроэлементов в развитии БА у детей. Изучение клиничко-функциональных особенностей, диагностики и лечения БА у детей и его корреляционная связь с другими маркерами аллергического воспаления у детей.

**Связь темы диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии №011800231 «Изучение особенностей течения бронхолегочных и аллергических заболеваний у детей и совершенствование методов диагностики и лечения» (2022-2024 гг.).

**Цель исследования** изучение механизмов клиничко-иммунологических и функциональных особенностей детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию (COVID-19) и оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия.

**Задачи исследования:**

Изучение состояния апоптоза у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА;

Изучить показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей с сочетанным течением бронхиальной астмы;

Изучить основные клиничко-функциональные показатели бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию;

Оценить общее содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы у детей;

Установить корреляционную связь между дисэлементозом и тяжестью течения бронхиальной астмы;

Разработать комплексный подход и дифференцированные схемы лечения для детей перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА.

**Объектом исследования** явились 178 детей в возрасте от 7 до 15 лет с подтвержденным диагнозом бронхиальной астмы, из них 72 перенесли COVID-19.

**Предмет исследования** венозная кровь и сыворотка больных, использованные для общеклинического, лабораторного, биохимического методов, ИФА и РФА, показатели бодиплетизмографа.

**Методы исследования.** Для достижения цели и решения поставленных задач использованы общеклинические (физикальные, лабораторные), серологические (иммуноферментный и иммунохроматографический анализ), инструментальные (рентгенография грудной клетки, пикфлоуметрия, спирометрия, бодиплетизмография) и статистические (коэффициент Пирсона, хи квадрат ( $\chi^2$ ) и метод Фишера).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

Впервые в Узбекистане проведен комплексный анализ детей перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА и выделены основные дифференциально-диагностические признаки болезни для оптимизации лечения заболевания;

изучено состояние апоптоза клеток у детей с БА, перенесших COVID-19. Проведен комплексный анализ изменений процессов программируемой клеточной смерти, что позволяет выявить патогенетические особенности течения заболевания и определить новые подходы к терапии и реабилитации пациентов;

изучены показатели иммунного статуса, про- и противовоспалительных цитокинов у детей с БА с COVID-19, выявлены достоверные изменения клеточного и гуморального иммунитета (снижение CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,65; и 2,3 раза; повышение IgE более чем в 2,23раза), существенные сдвиги цитокинового статуса (IL-8 повысился в 5,6 раза, IL-4 в 8,4 раза, TNF- $\alpha$  в 3,8 раза; IFN $\gamma$  снизился в 2,2 раза ( $P < 0,001$ ));

Впервые изучено состояние микро- и макроэлементов в сыворотке крови у детей с БА, перенесших коронавирусную инфекцию.

Предложена модель лечения бронхиальной астмы в зависимости от результатов исследования микро- и макроэлементов в сыворотке крови.

Проведена комплексная оценка проходимости дыхательных путей, включая периферические отделы, посредством метода бодиплетизмографии у детей с бронхиальной астмой;

Установлена корреляционная связь между клиническими, лабораторными и функциональными данными детей с БА и детей перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

На основе изученного комплекса клинико-anamnestических, функциональных, иммунологических, биохимических и макро-, микроэлементных аспектов заболевания разработаны и внедрены в практическое здравоохранение рекомендации по раннему выявлению факторов риска формирования бронхиальной астмы, а также по оптимизации тактики ведения детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию.

Показана роль функциональных методов (бодиплетизмография) в выявлении обструктивных нарушений у пациентов с бронхиальной астмой. Данные, полученные в ходе работы, позволили установить высокую информативность показателей бодиплетизмографии, что при наличии технических возможностей дает основание рекомендовать широкое внедрение метода с целью диагностики нарушений механики дыхания у больных с нормальными значениями показателей спирометрии.

Обоснованы дифференцированные подходы к лечению детей с БА с COVID-19, которые оказывают положительное влияние на клиническое течение заболевания, а также на биохимические, иммунологические и функциональные показатели.

**Достоверность результатов исследования** подтверждена применением современных методов и подходов в исследованиях, соответствием теоретических данных полученным результатам, методологической точностью исследований, адекватностью количества пациентов, основанным на общеклинических, лабораторными, иммунологическими, функциональными методами и статистических методах исследования, сравнением результатов исследования с международными и отечественными исследованиями, утверждением проведенных выводов и

полученных результатов уполномоченными структурами. Применение статистических методов обеспечило достоверность полученных результатов.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Анализ клинико-эпидемиологических характеристик детей перенесших COVID-19 на фоне БА позволил разработать практические рекомендации по улучшению выявления заболевания на ранних этапах, а также оптимизации диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Применение бодиплетизмографии расширяет возможности функциональных методов в выявлении обструктивных нарушений у детей с бронхиальной астмой. Установлена связь между тяжестью клинических проявлений бронхиальной астмы и степенью изменения наиболее значимых функциональных параметров импульсной бодиплетизмографии.

Изучение элементного гомеостаза сыворотки крови, оказывающее влияние на характер течения патологического процесса при БА, позволит проводить коррекцию выявленных нарушений и улучшить течение болезни.

Разработанная комплексная организационная модель оказания помощи детям перенесшим коронавирусную инфекцию на фоне БА позволит повысить качество медицинских услуг, снизить показатели тяжелого и осложненного течения заболевания, улучшить показатели выживаемости и качества жизни.

**Внедрение результатов исследования.** На основании заключения Экспертного совета Ташкентского медицинского академии №05-09/7 от 5 июня 2024 года (в Министерство здравоохранения направлено письмо Ташкентского медицинского академии от 4 июня 2024 года №01/06-501 о внедрении научных разработок), для других учреждений здравоохранения:

утверждены методические рекомендации «Особенности диагностики бронхиальной астмы у детей, перенёсших COVID-19». Предложенные рекомендации будут способствовать диагностике и взятию на диспансерный учет детей с БА, позволят внедрить данный метод в программу

скринингового обследования детей в образовательных учреждениях (Заключение министерства Здравоохранения 8п-р/610 от 9 июня 2022 года);

утверждены методические рекомендации «Современные методы диагностики функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой». Предложенные рекомендации позволили усовершенствовать диагностические методы и оптимизировать лечебную тактику БА у детей (Заключение министерства Здравоохранения 8п-р/609 от 9 июня 2022 года);

Полученные научные результаты диагностики и лечению БА у детей, пренесших COVID-19 внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практику аллергологического и пульмонологического отделения многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии, семейной поликлиники №35 и №40 (Заключение ТМА 11-23/63-х от 13 ноября 2023 года). Внедрение полученных результатов позволили снизить осложнений, улучшению прогноза заболевания, качества жизни детей и повышению экономической эффективности лечения за счёт сокращения времени пребывания детей в стационаре.

*первая научная новизна:* доказана роль перинатальных состояний, преморбидного фона, отягощенного аллергоанамнеза, сопутствующих и перенесенных заболеваний, пассивного курения, искусственного вскармливания как значимых прогностических факторов риска в формировании бронхиальной астмы у детей, результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №48 от 29.12.2022 г. семейная поликлиника №35 при Чиланзорском районном медицинском объединении г.Ташкента и семейная поликлиника №40 при Шайхантахурском районном медицинском объединении (приказ №308 от 16.12.2022 г.). *Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем:* оценка предрасполагающих факторов риска в введения детей с бронхиальной астмой после перенесение COVID-19, даёт возможность своевременно оценить состояние больного, предотвратить развитие осложнения бронхиальной астмы у детей. *Экономическая эффективность научной инновации*

*закключается в следующем:* Результаты настоящего исследования были направлены на выявление изменений функционального состояния бронхов у детей с коронавирусом (COVID-19) на фоне бронхиальной астмы и оптимизацию лечения, достижение 64% профилактики осложнений заболевания. *Закключение:* раннее выявление прогностических факторов риска развития тяжелых осложнений у детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, позволило сэкономить 46 тыс. сумов бюджетных средств и 34 тыс. сумов внебюджетных средств на одного пациента.

*вторая научная новизна:* доказана патогенетическая значимость состояния апоптоза клеток у детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию. Полученные результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №48 от 29.12.2022 г. семейная поликлиника №35 при Чиланзорском районном медицинском объединении г.Ташкента и приказом №308 от 16.12.2022 г. семейная поликлиника №40 при Шайхантахурском районном медицинском объединении. *Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем:* оценка состояния апоптоза клеток у детей с бронхиальной астмой, а также у детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, является важным инструментом диагностики и служит основой для оценки эффективности последующего лечения и профилактики осложнений. *Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем:* Практическое применение показателей апоптоза клеток у детей с бронхиальной астмой после COVID-19 позволило 144 пациентам сэкономить 23 млн 36 тыс. сумов за счет продления ремиссии и сокращения сроков госпитализации. *Закключение:* правильная и ранняя диагностика детей, больных бронхиальной астмой, профилактика приступов заболевания и продление ремиссии позволили сэкономить 160 тыс. сумов бюджетных средств и 160 тыс. сумов внебюджетных средств на одного пациента.

*третья научная новизна:* проведен анализ состояния микро- и макроэлементов в сыворотке крови детей, перенесших коронавирусную

инфекцию на фоне бронхиальной астмы, и предложена модель лечения бронхиальной астмы на основе результатов исследования макро- и микроэлементов. Полученные результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №48 от 29.12.2022 г. семейная поликлиника №35 при Чиланзорском районном медицинском объединении г.Ташкента и приказом №308 от 16.12.2022 г. семейная поликлиника №40 при Шайхантахурском районном медицинском объединении. *Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем:* анализ микро- и макроэлементов в сыворотке крови у детей, страдающих бронхиальной астмой и перенесших COVID-19, позволяет оценить характерные особенности течения заболевания и служит маркером эффективности проводимой терапии и реабилитации. *Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем:* практическое применение метода оценки состояния микро- и макроэлементов в сыворотке крови у детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, позволило сэкономить 8 400 000 сумов при обследовании 128 пациентов. *Заключение:* ранняя диагностика осложнений бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию, позволила сэкономить 65 600 сумов бюджетных средств и 65 600 сумов внебюджетных средств на одного пациента.

*четвертая научная новизна:* оценены результаты проходимости дыхательных путей, включая периферические отделы, методом бодиплетизмографии у детей с бронхиальной астмой. Проведен анализ корреляционных взаимосвязей между функциональными характеристиками бронхов и клинико-лабораторными параметрами. Полученные результаты были внедрены в практику в соответствии с приказом №48 от 29.12.2022 г. семейная поликлиника №35 при Чиланзорском районном медицинском объединении г.Ташкента и приказом №308 от 16.12.2022 г. семейная поликлиника №40 при Шайхантахурском районном медицинском объединении. *Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем:* оценка результатов настоящего исследования были направлены

на выявление изменений функционального состояния бронхов у детей с коронавирусом (COVID-19) на фоне бронхиальной астмы и оптимизацию лечения, достижение 64% профилактики осложнений заболевания. *Экономическая эффективность научной инновации заключается в следующем:* внедрение результатов исследования в практику позволило получить экономическую эффективность - экономию материальных затрат и средств на лечение осложнений бронхиальной астмы в размере 41,7% за счет своевременной оценки и восстановления функционального состояния бронхов у детей, перенесших коронавирусную инфекцию. (COVID-19) на фоне бронхиальной астмы. Практическое использование бодиплетизмографа при определении функционального состояния бронхов у детей с бронхиальной астмой позволило 144 больным сэкономить 6 млн 366 тыс. сумов. *Заключение:* ранняя диагностика осложнений бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию, позволила сэкономить 44 200 сумов бюджетных средств и 44 200 сумов внебюджетных средств на одного пациента.

**Апробация результатов исследования.** Основные результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на 5 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикации результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, из них 18 журнальных статей, в том числе 14 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 198 страниц.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛИНИКО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **§ 1.1. Современные представления о бронхиальной астме и механизмах формирования гиперреактивности дыхательных путей**

Проблема аллергических заболеваний (АЗ), которые Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает «...как одни из самых распространенных хронических заболеваний, приобретает глобальный масштаб и остается актуальной во всех странах мира. По данным ВОЗ, аллергические заболевания затрагивают от 20 до 40% населения Земли, и, согласно прогнозам, к 2050 году они займут ведущие позиции в общей структуре заболеваемости» [38; - С. 23-30, 39; - С. 300-302, 60; - С. 15-18].

К атопическим заболеваниям относятся бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД), а также пищевая аллергия, крапивница, отек Квинке, системная анафилаксия и аллергический конъюнктивит, которые имеют генетическую предрасположенность [57; - С. 97, 70; - Р. 388-399]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в РСНПМЦА МЗ РУз: «от атопических заболеваний страдает от 15 до 35% населения страны (не учитывая латентную сенсibilизацию, которая выявляется у 20-25% пациентов). Эти цифры сопоставимы с уровнем атопической заболеваемости в России (18-29% населения), США (20-25% населения), Англии (16-30% населения) и других странах» [55; - С. 10-15, 56; - С. 17-35].

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании причин и механизмов аллергического воспаления, а также в разработке методов лечения АЗ, были приняты «международные и национальные соглашения, касающиеся диагностики и терапии различных форм БА, АР и АтД а также их сочетаний», но до сих пор отсутствуют четкие рекомендации и алгоритмы для ведения пациентов с БА с КП. Исследования и

рекомендации по лечению пациентов с БА с КП также не проводились. Реальная практика оказания помощи этим пациентам оставляет желать лучшего и требует практического опыта и ориентированного на пациента подхода в терапии

Бронхиальная астма (БА) наиболее распространенное хроническое заболевание легких в детском возрасте. Раннее начало и рост частоты тяжелых форм, летальных исходов свидетельствуют о важности изучения механизмов развития данной патологии [38; - С. 56-59, 39; - С. 69, 60; - С. 10-15, 71; - С. 361-364]. На аллергическую природу этого заболевания в разное время указывали многие авторы.

«БА у детей - заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима [GINA 2018, 2022]<sup>5</sup>.

Основной задачей исследования пациентов является установление нарушений вентиляционной способности легких, среди которых доминируют обструктивные, т.е. вызванные изменениями прохождения воздуха по трахеобронхиальному дереву [6; - С. 7, 10; - С. 5-10]. Реже диагностируются рестриктивные или ограниченные нарушения вследствие изменения растяжимости легочной ткани. В отличие от взрослых, в детском возрасте продолжается рост и развитие бронхолегочных структур [8; - С. 43-48, 10; - С. 5-10]. Этим объясняется тот факт, что даже при наличии хронических заболеваний органов дыхания благодаря высоким компенсаторным возможностям нарушения функции легких нередко отсутствуют.

Дети, страдающие бронхиальной астмой, часто имеют нормальные функциональные показатели не только в период ремиссии, но даже в стадии

---

<sup>5</sup> <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>

обострения заболевания [5; - С. 104, 16; -С.56-59]. Наиболее полная характеристика вентиляционной способности легких возможна при исследовании структуры общей емкости легких. Наиболее современным методом исследования функции легких как у взрослых, так и у детей является бодиплетизмография. Метод бодиплетизмографии одновременно с исследованием общей емкости легких (ОЕЛ) позволяет оценить бронхиальное сопротивление, чего достаточно для диагностики характера и степени нарушений [18; - С. 24-30, 72; -С.558-567].

Последние годы представление о процессах, происходящих в дыхательных путях больного БА, пополнились сведениями о роли мелких дыхательных путей в развитии бронхиального воспаления. Воспаление в мелких бронхах при бронхиальной астме приводит к повышению периферического сопротивления, появлению ночных симптомов БА, повторяющимся обострениям, формированию «воздушных ловушек», несмотря на терапию ИГКС [80; -С.34-38]. У больных БА легкой формы по сравнению со здоровыми детьми сопротивление в мелких бронхах в 7 раз выше, хотя показатели легочной функции находятся у них в пределах нормальных значений [18; - С. 24-30].

Вентиляционно-перфузионный дисбаланс, наряду с хроническим воспалением респираторного тракта приводит к неэффективности дыхательного аппарата, тканевой гипоксии и утомлению дыхательной мускулатуры, способствуя тем самым развитию дистрофических процессов в легочной ткани, усугубляя ремоделирование бронхиального дерева. Исследованиями Е.Н.Андриановой (2022) выявлены адаптивные реакции для поддержания адекватного газообмена со стороны сердечно-сосудистой системы и местной гемодинамики в ответ на патологический процесс в бронхиальном дереве лишь при легком варианте течения заболевания. У 20% больных тяжелой БА изменения гемодинамики были дезадаптивными (хроническое легочное сердце и редукция сосудистого русла) [85; - С. 10-17].

Основным механизмом выведения трахеобронхиального секрета и освобождения воздухоносных путей от полости носа до терминальных бронхиол является функционирование реснитчатого эпителия трахеи и бронхов, осуществляющего мукоцилиарный клиренс (МЦК). Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что медиаторы вегетативной нервной системы регулируют функцию реснитчатого эпителия. Симпатомиметики и метилксантины повышают активность ресничек и ускоряют мукоцилиарный транспорт [109; - С. 115-119]. Перечень факторов, отрицательно влияющих на МЦК, обширен: холодный и горячий воздух, гипоксия, некоторые наркотические препараты, табачный дым, угольная пыль и, наконец, бактерии и вирусы. В этом случае может происходить слущивание эпителия трахеи и бронхов обнажая тучные клетки и нервные окончания ирритантных волокон блуждающих нервов [182; - С. 511-518. Кроме того, деструкцию мукоцилиарного аппарата вызывает главный основной белок эозинофилов [158; - С. 25], а глюкокортикоидные гормоны восстанавливают функцию реснитчатого эпителия [35; - С. 7-12].

Необходимо отметить, что такой механизм ограничения воздушного потока, как перестройка (ремоделирование) стенки бронхов, является необратимым компонентом нарушения бронхиальной проходимости. Структурные изменения стенки бронхов, являющиеся следствием выраженного и длительно текущего воспаления, наряду с изменениями на уровне глюкокортикоидных рецепторов, по данным Global Initiative for asthma (2016, 2020, 2022) могут быть одной из причин "стероидной резистентности" [103; - С. 1-11, 104; - С. 1-68].

В настоящее время наибольшее распространение среди всех методик исследования функции внешнего дыхания (ФВД) при бронхиальной астме получила динамическая спирография, оценивающая отношение «поток-объем». Для приступного периода БА характерно выраженное снижение (не менее 1/3 должной величины) объемной скорости форсированного выдоха на

всех уровнях бронхиального дерева, или так называемая «генерализованная» обструкция бронхов [110; - С. 58]. По данным Sly P.D. (2019), у детей с легким и среднетяжелым приступом преимущественно выявлялась периферическая обструкция, в то время как центральная обструкция была менее снижена [169; - С. 61-67].

Нарушения респираторной функции при БА обусловлены и гипервоздушностью легких, основным проявлением которой является повышение уровня общей их емкости [32; - С. 57-65]. Остаточный объем и функциональная остаточная емкость во время приступа БА значительно возрастают. Чаще эти изменения носят обратимый характер и свидетельствуют об остром вздутии легких. Однако, у наиболее тяжелых больных наблюдается стабильное увеличение остаточного объема, что говорит об утрате легкими эластических свойств [84; - С. 974–982].

Повышение легочного объема способствует растяжению дыхательных путей, следовательно, повышению их проводимости, что является компенсаторным механизмом, направленным на растяжение и увеличение внутреннего просвета бронхов [91; - С. 100]. Гипервоздушность средней степени выраженности снижает общую работу дыхания, так как при незначительном повышении общей работы вдоха имеет место существенное снижение экспираторного вязкостного компонента [92; - С. 68-73]. При тяжелом приступе астмы резко выраженная гипервоздушность не способна существенно снижать бронхиальное сопротивление, а, следовательно, и работу по его преодолению, что приводит к существенному возрастанию общей работы вдоха и может способствовать развитию утомления дыхательных мышц [42; - С. 142-148, 63; - С. 12-15].

Известно, что важнейшая мышца вдоха - диафрагма, остающаяся при спокойном дыхании единственной работающей мышцей. При форсированном дыхании она обеспечивает 70-80% вдоха [33; - С. 1452-1459], в этом случае активируются и другие инспираторные мышцы - наружные межреберные, лестничные, грудинно-ключично-сосцевидные. Вдох -

активный процесс, требующий притока энергии. Выдох, напротив, в нормальных условиях происходит пассивно. Однако при обструкции воздухоносных путей выдох, как и вдох, становится активным процессом, что требует дополнительной работы экспираторных мышц - внутренних межреберных и брюшных. Диафрагма и мышца голосовой щели в этом случае являются дополнительными мышцами выдоха [35; - С. 7-12].

В условиях высоких вентиляционных требований потребность респираторных мышц в кислороде составляет существенный компонент его общего потребления. В многочисленных исследованиях показано, что повышенная работа мышц в менее выгодном для них энергетическом режиме способствует их утомлению [101; - С. 16-23, 142; - С. 990-997]. Увеличивается частота дыхания, появляются парадоксальные движения диафрагмы и брюшной стенки, приводя к гиперкапии и гипоксемии, замыкая порочный круг. В итоге мышечная респираторная система при целом ряде заболеваний становится неспособной осуществлять свою насосную функцию, усугубляя тем самым процессы вентиляции и газообмена в легких [193; - С. 419-424].

Таким образом, все выше изложенное характеризует воспаление, обструкцию бронхов и респираторную дисфункцию у больных БА как чрезвычайно сложный и пока еще недостаточно изученный процесс. Поэтому, анализируя механизмы патогенеза БА у детей, необходимо комплексно оценивать изменения респираторной и метаболической активности легких.

## **§ 1.2. Бронхиальная астма у детей в условиях коронавирусной инфекции**

В настоящее время одним из приоритетных направлений исследований по изучению COVID-19 является идентификация факторов риска тяжелого течения инфекции. Учитывая непредсказуемый многоликий сценарий развития заболевания и вариабельность проявлений, от бессимптомного

течения до тяжелых случаев полиорганных повреждений, особое внимание уделяется спектру морбидных состояний, требующих своевременной коррекции и учета при разработке плана лечебных мероприятий [4; - С. 104-106]. Несмотря на то что бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, ее влияние на течение коронавирусной инфекции не до конца изучено. В настоящий момент данных, касающихся БА, недостаточно, и они носят противоречивый характер. Первым примером анализа обобщенных данных касательно течения COVID-19 и БА был опыт ученых из Китая, который свидетельствовал о том, что БА не является серьезным фактором риска развития тяжелой коронавирусной инфекции. По данным исследования, среди 140 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, не было зарегистрировано ни одного случая заболевания БА [23; - С. 43-48], и в более крупном исследовании, включавшем 1099 госпитализированных пациентов, БА как сопутствующее заболевание также не была выявлена [72; - С. 558–567]. При этом надо иметь в виду, что в Китае большое количество лиц с не диагностированной БА (согласно опубликованным данным, распространенность этого заболевания в Китае составляет всего 4,2%) [118; - С. 398].

В Бразилии на 1 июня 2020 г. было зарегистрировано 347398 подтвержденных случаев COVID-19, из них 13868 с летальным исходом. По данным статистического анализа, среди контингента умерших отмечалось следующее соотношение сопутствующих хронических заболеваний: наибольшее число больных страдали сердечно-сосудистой патологией ( $n = 7318$ ), сахарным диабетом ( $n = 5627$ ), заболеваниями почек ( $n = 1219$ ), неврологической патологией ( $n = 1159$ ), ожирением ( $n = 742$ ), иммунодефицитными состояниями ( $n = 740$ ) и БА ( $n = 397$ ) [136; - С. 196]. Эстафету по стремительному распространению заболевания приняли также и другие страны. По данным, полученным учеными из США, среди 5700 описанных случаев COVID-19 было зарегистрировано всего 9 пациентов,

страдающих БА [141; - С. 16]. По результатам еще одного исследования, из 1482 госпитализированных больных с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией БА страдали 159 человек (17%) [23; - С. 43-48]. Однако в этом протоколе учитывались только госпитализированные пациенты. Сведения, полученные из Кореи, также указывают на то, что БА не является релевантной сопутствующей патологией. В Италии было проведено когортное реестровое исследование среди пациентов с тяжелым течением БА. Из 558 пациентов коронавирусная инфекция была подтверждена у 7 человек, из которых 5 получали лечение амбулаторно, а 2 были госпитализированы. Ни одному из этих пациентов не потребовалось направления в отделение интенсивной терапии. В качестве базисной терапии основного заболевания пациенты получали комбинации ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) длительнодействующий  $\beta_2$ -агонист, а также таргетные биологические препараты (омализумаб или меполизумаб) [23; - С. 43-48].

Частота заболеваемости у пациентов в группе БА была сопоставима с таковой в группе сравнения, частота госпитализаций также была сопоставима с общепопуляционной [144; С. 396–398]. В настоящее время, согласно опубликованному консенсусу ERS (European Respiratory Society – Европейское респираторное общество), не получено достоверных данных о том, что уровень инфицирования SARS-CoV-2 в группе больных БА выше популяционного, а частота госпитализаций таких пациентов сравнима с показателями в контрольных группах [155; -С. 27]. В то же время не только наличие сопутствующей неконтролируемой БА (как и другой респираторной патологии) является потенциальным фактором риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, но и, предположительно, новый вирус SARS-CoV-2 может служить индуктором обострения БА. На примере других вирусных инфекций определяется прямая корреляционная связь между сезонным повышением заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и частотой госпитализаций в связи с обострением БА. Наиболее

ярко это проявляется у детей, но также характерно и для взрослых. В клинико-эпидемиологических исследованиях подтверждено, что приблизительно в 80–85% всех случаев обострения БА у детей и в 60–75% – у взрослых в качестве основных триггеров выступают респираторные вирусы [23; - С. 43-48, 144; -С. 396–398, 155; -С. 27].

Известно, что SARS-CoV-2 содержит высокогликозилированный спайковый гликопротеин, который обладает более высоким родством к рецепторам клетки ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) [172; - С. 693–703] и проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы АПФ-2. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза-2 (TMPRSS2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку, что в итоге приводит к слиянию вируса с клеточной мембраной и проникновению вируса в клетку [14]. Рецепторы АПФ-2 экспрессируются преимущественно на эпителиальных клетках носа, рта, легких, сердца, почек и кишечника, иногда – на иммунных клетках (обнаружено, что АПФ-2 имеет тенденцию коэкспрессироваться с HLA-DRB1, который играет центральную роль в иммунной системе) [15, 16]. Носоглотка и ротоглотка являются местами репликации высокоинфекционных аэрозольных частиц, которые выделяются во время чихания, кашля и разговора [17, 18].

Атопический статус может быть важным фактором для исходов COVID-19 при БА. АПФ-2 стимулируется интерфероном (IFN), поэтому его уровень повышается при воздействии вирусной инфекции [16]. Учитывая, что эпителиальные клетки бронхов при БА имеют недостаточный ответ IFN- $\beta$  на вирусную инфекцию [20], это потенциально может ослаблять естественное увеличение экспрессии АПФ-2 во время инфекции SARS-CoV-2, что в конечном итоге снижает тяжесть заболевания. Снижение количества рецепторов АПФ-2 обнаружено в носовых и бронхиальных эпителиальных клетках у взрослых и детей, страдающих аллергией и аллергической БА, с высоким уровнем иммуноглобулина (Ig) E и сенсибилизацией к аллергенам.

У пациентов с неатопической БА снижения экспрессии рецепторов АПФ-2 в клетках не обнаружено [48, с.361; 62, с.51].

Иммунный ответ 2-го типа возникает как при атопических заболеваниях, таких как аллергия, БА, АтД, так и при паразитарных гельминтозах, и приводит к выработке интерлейкинов (IL)-4, -5, -9 и -13. С.Huang et al. показано, что цитокины иммунного ответа Т2-типа IL-4, IL-13 и т. д., а также эозинофилия могут обеспечить потенциальные защитные эффекты против COVID-19 [48, с.361; 62, с.51].

Н.Kimura et al. и D.J.Jackson et al. продемонстрирована более низкая экспрессия АПФ-2 в эпителиальных клетках слизистой носа у пациентов с БА и аллергическим ринитом (АР) по сравнению со здоровыми участниками. Кроме того, показано, что IL-13 (цитокин, связанный с аллергической БА 2-го типа и АР) снижает экспрессию АПФ-2 и увеличивает экспрессию TMPRSS2 в эпителиальных клетках носа и дыхательных путей [48, с.361; 62, с.51]. D.J.Jackson et al. подтверждено, что у пациентов с аллергической БА, АР и высоким уровнем IgE отмечается снижение экспрессии АПФ-2 в эпителии носа и бронхов [62, с.51].

При изучении клинической картины и тяжести течения COVID-19 у детей с сочетанием аллергического заболевания и COVID-19 X.Dong et al. сделан вывод о том, что у пациентов с иммунными заболеваниями Т2-типа, такими как АР или АтД, не отмечалось тяжелого течения COVID-19 [23; - С. 43-48, 144; -С. 396–398, 155; -С. 27].

У пациентов с неаллергической БА, как показано по данным исследования Биобанка Великобритании, отмечается более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 [155; -С. 27]. В популяции пациентов с БА, не относящейся к Т2-типу БА, в частности у пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями (ожирение, метаболический синдром и нарушение регуляции глюкозы), иммунная система уже (заранее) запрограммирована на развитие гипервоспаления и

развития «цитокинового шторма», связанного с COVID-19 [144; -С. 396–398, 155; -С. 27].

В многонациональном когортном исследовании была проведена оценка влияния пандемии COVID-19 на течение астмы у 1054 детей от 4 до 18 лет из 15 стран мира [23; - С. 43-48, 144; -С. 396–398, 155; -С. 27]. Согласно этому исследованию, во время пандемии у детей с астмой наблюдалось улучшение контроля заболевания (2/3 пациентов), о чем свидетельствуют уменьшение приступов астмы, снижение частоты госпитализаций и улучшение показателей функции легких. Вероятно, этому может способствовать уменьшение воздействия основных триггеров астмы, включая внешние аллергены, вирусные инфекции, экологические факторы, физические упражнения. Тем не менее, наряду с этими «защитными» эффектами пандемии дети с БА больше подвергались воздействию домашних аллергенов и, возможно, неблагоприятных психологических факторов, что могло привести к худшему контролю астмы, но все-таки это случалось реже, чем до эпидемии [23; - С. 43-48, 155; -С. 27].

В исследовании, включавшем 100 педиатрических случаев с COVID-19 в Казахстан (средний возраст – 5,3 года; 58 % с легкой формой заболевания и только 1 % – с тяжелым течением), не было упоминания о хронических респираторных заболеваниях [172; - С. 693–703, 175; -С. 452-461], как в педиатрических исследованиях в Киргизстане.

Необходимо отметить, что невысокая заболеваемость COVID-19 детей с БА также может быть связана с недостаточной диагностикой, так как легкие случаи COVID-19 из-за схожих клинических проявлений могут быть ошибочно приняты за ОРВИ. Еще одним возможным фактором гиподиагностики может служить низкая обращаемость пациентов с легкими формами COVID-19 за медицинской помощью [186; -С. 747–754].

В Республике Узбекистан с марта 2020 года по настоящее время было зафиксировано три волны заражения COVID-19. Дети составили 2–6 % от общего числа подтвержденных случаев COVID-19, причем в большинстве

случаев преобладало бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение. Необходимость интенсивной терапии и госпитализации по поводу COVID-19 чаще возникала у детей 1-го года жизни с Kawasaki подобным синдромом [23; - С. 43-48].

Таким образом, благодаря полученным результатам анализа данных ряда исследований, показывающих влияние вируса SARS-CoV-2 на различные фенотипы и эндотипы БА, и текущим клиническим рекомендациям углубилось понимание течения COVID-19 у пациентов при различных фенотипах и эндотипах БА и подходов к традиционным методам лечения и ведения пациентов с БА и аллергией в условиях пандемии COVID-19.

### **§ 1.3. Клинические и иммунологические аспекты БА у детей перенесших COVID-19**

В декабре 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было дано определение постковидного синдрома, как комплекса симптомов, продолжающихся > 12 нед. после перенесенной острой фазы COVID-19 и не объясняемых альтернативным диагнозом [172; - С. 693–703, 175; -С. 452-461]. У значительной части пациентов наблюдаются > 1 постоянного симптома, при этом преобладают респираторные симптомы. По данным литературы, распространенность постковидного синдрома составляет 40–69 % [23; - С. 43-48, 155; -С. 27]. Накоплен определенный опыт терапевтических подходов в острую фазу заболевания, однако доказательная фармакотерапевтическая стратегия ведения пациентов, перенесших тяжелую форму поражения легких, в постковидный период отсутствует. Для решения этих задач необходимо долгосрочное изучение клинико-функциональных изменений. В настоящий момент опубликовано достаточно большое число среднесрочных исследований, тогда как долгосрочных наблюдений относительно немного.

Центры по контролю и профилактике заболеваний США первоначально предполагали, что пациенты с хроническими болезнями легких, включая астму среднетяжелого и тяжелого течения, а также пациенты с аллергией могут иметь более высокий риск развития тяжелой COVID-19, чем здоровые люди [72; - С. 693–703, 175; -С. 452-461]. Такое предположение было основано на том, что пациенты с астмой и другими аллергическими болезнями обычно чаще болеют острыми респираторным вирусными инфекциями, которые, в свою очередь, являются триггерами и приводят к обострению астмы и аллергии. Однако эпидемиологические исследования, проведенные в период пандемии COVID-19 в США, Италии [72; - С. 693–703, 175; -С. 452-461] и Китае [8–10], не идентифицировали аллергию и астму как фактор риска для развития тяжелого течения COVID-19.

Согласно российским и международным рекомендациям по ведению детей с аллергией и астмой, в период пандемии пациенты с аллергией должны получать терапию регулярно в полном объеме в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями. Согласно руководству GINA 2020 и позиции ЕААСИ пациенты с астмой должны продолжать прием базисной терапии в полном объеме, включая применение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС). Следует помнить о рисках неблагоприятного исхода, обусловленных прекращением приема базисной терапии (как ингаляционных или системных глюкокортикостероидов, так и биологических препаратов).

Кроме того, очень важно дифференцировать симптомы COVID-19 и симптомы аллергии и астмы в период пандемии. У детей при COVID-19 встречаются следующие клинические проявления:

- 1) часто:
  - асимптоматическое течение;
  - лихорадка (50%);
  - кашель (50%);

- боль в горле/фарингит (40%);
- легкая диарея;
- ко-инфекции;

2) редко:

- ринорея;
- свистящее дыхание;
- недомогание/головная боль/миалгии.

При бронхиальной астме характерный симптомокомплекс включает:

- повторяющиеся приступы кашля;
- свистящее дыхание;
- затрудненное дыхание;
- одышку или чувство стеснения в груди.

Симптомы астмы часто могут возникать ночью или ранним утром, провоцироваться различными триггерами (аллергены, вирусные инфекции, физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, изменение метеоситуации, загрязнение воздуха, вдыхание табачного дыма, изменение гормонального фона, ожирение) [72; - С. 693–703, 175; -С. 452-461]. В настоящее время в литературе представлено недостаточно наблюдений, описывающих общую заболеваемость респираторными инфекциями, а также течение бронхиальной астмы (БА) у детей в период пандемии. Мы предположили, что дети с астмой подвержены риску заражения новой коронавирусной инфекцией не больше, чем дети, не страдающие астмой, а также что частота острых респираторных инфекций, а следовательно, частота обострений астмы не увеличивается в период пандемии COVID-19, возможно, в связи с соблюдением режима самоизоляции, а также хорошей приверженностью терапии.

БА и вирусные инфекции имеют схожие иммунопатогенетические механизмы, которые лежат в основе аллергического воспаления. Исследователями доказано, что «...в этом процессе ключевую роль играет IgE-опосредованная реакция на значимые аллергены. Существенным

фактором является дисбаланс между Th1- и Th2-лимфоцитами, а также увеличение дегрануляции тучных клеток и активность антигенпрезентирующих клеток» [10; -С. 223-224, 27; - С. 56-58, 39; - С. 300-302, 60; - С. 33-41]. Также учёными установлено, что «...иммунный ответ можно разделить на две фазы: раннюю, которая характеризуется острым воспалением, и позднюю, связанную с хроническим воспалением. У одного пациента могут одновременно проявляться признаки как острого, так и хронического воспаления, что особенно заметно при АД) [31; - С. 112-118, 129; - Р. 111-118].

Российскими аллергологами доказано, что «...сенсibilизация организма происходит при первом контакте с аллергеном, что приводит к выработке специфических IgE. Эти антитела связываются с высокоаффинными рецепторами на тучных клетках и базофилах», «...основными участниками аллергического воспаления в слизистых оболочках и коже, которые определяют ранние и поздние фазы аллергической реакции, являются тучные клетки, эозинофилы, лимфоциты, базофилы и эндотелиальные клетки», «...главным медиатором, вырабатываемым тучными клетками при воздействии аллергена, является гистамин. Симптомы аллергии могут также вызываться другими медиаторами, такими как лейкотриены, простагландины, кинины и другими, которые взаимодействуют с нервными и сосудистыми рецепторами» [61; - С. 39-41, 67; - С. 308-309, 70; - С. 388-399].

Хайитов М.Г. в своих научных трудах написал, что «аллерген, как и любой антиген, попадающий в организм, подвергается расщеплению в макрофагах на более простые пептиды. Эти пептиды затем представляются В-лимфоцитам и Th2-лимфоцитам (Т-хелперам 2-го типа), которые способствуют выработке специфического для данного аллергена иммуноглобулина Е (IgE). Сформированные IgE-антитела связываются с высокоселективными рецепторами (Fc-эпсилон-рецепторы 1-го типа),

расположенными на тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. При повторном контакте с аллергеном он связывается с IgE-антителами, что приводит к активации тучных клеток. В результате из них выделяются медиаторы (гистамин, простагландин D2, лейкотриены C4, D4, E4) и фактор активации тромбоцитов, что вызывает увеличение проницаемости сосудов и отек тканей, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез и раздражение периферических нервных окончаний» [67; - С. 308-309, 70; - С. 388-399, 82; -Р.337].

В патогенезе БА значительную роль играет вторичная иммуносупрессия, сопровождающаяся нарушением апоптотических процессов и негативной активацией. Избыточная продукция цитокинов может привести к увеличению выработки интерлейкинов. Если этот процесс не остановить, дальнейшее выделение цитокинов может иметь серьезные последствия. Цитокины и другие медиаторы воспаления, вместо того чтобы выполнять защитную функцию, становятся факторами агрессии. При БА, в отличие от здоровых детей, наблюдается преобладание провоспалительных лейкотриенов 4 серии над противовоспалительными лейкотриенами 5 серии [87; - Р. 16-63, 96; - Р. 144-149, 100; - Р. 508-515, 107; -Р.2-17].

$\gamma$ -INF – это «...важнейший цитокин активации макрофагов, стимулирует фагоцитоз, а также киллинг нейтрофилов и естественных киллеров, регулирует силу иммунного ответа, способствует адгезии гранулоцитов к эндотелиальным клеткам он повышает и понижает антителообразование, стимулирует реакции клеточного иммунитета, усиливает активность ЕКК и цитотоксическую активность» [114; - Р. 187-192, 118; - Р. 256-261].

В настоящее время значение интерферонов (INF) в поддержании гомеостаза невозможно переоценить. Основные действия интерферонов можно разделить на противовирусные, антимикробные, антипролиферативные и иммуномодулирующие. По своей важности система интерферонов сопоставима с иммунной системой, а по универсальности даже

превосходит её. Гамма-интерферон ( $\gamma$ -INF) способен вызывать апоптоз и выступает в роли антагониста интерлейкина-4 (IL-4). IL-4 является важным компонентом для синтеза IgE и вырабатывается активированными Т-клетками (Th-2 типа). Он влияет на покоящиеся В-клетки, увеличивая их чувствительность к различным стимуляциям и усиливая пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов. При пневмонии у детей без Т-лимфоцитов наблюдается увеличение синтеза IL-4, в то время как при острых респираторных вирусных инфекциях уровень этого интерлейкина остается неизменным [10; - С. 223-224, 27; - С. 56-58, 61; -С.39-41, 145; - Р. 402-406].

Таким образом, дисбаланс противовоспалительных цитокинов вызывает обширные дефекты антиинфекционной защиты, «иммунологический паралич», усиливает повреждающее воздействие микроорганизмов и токсинов легкие [61; - С. 39-41, 67; - С. 308-309, 70; - С. 388-399, 82; -Р.337].

Исследователями установлено, что «... в настоящее время одной из возможных причин снижения уровня Т-лимф. рассматривается механизм их повреждения, напоминающий апоптоз. Апоптоз играет ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей, выполняя защитную функцию и способствуя удалению аутореактивных лимфоцитов-киллеров, что, снижает разрушение собственных клеток организма».

В последнее время исследованию апоптоза и его влиянию на различные патологические процессы уделяется значительное внимание. Подавление апоптоза может негативно сказаться на морфогенезе, элиминации клеток с генетическими нарушениями, аутоотолерантности и привести к дефектам развития и аутоиммунным заболеваниям [70; - С. 388-399, 82; -Р. 337, 96; - Р.144-149, 107; -Р. 2-24].

Таким образом можно сделать выводы: «воспалительный Т-2 ответ при БА с КП связан с Th-2 адаптивным ответом и врожденным иммунным ответом. Как при адаптивном, так и при врожденном иммунном ответе вырабатываются Т-2 цитокины:IL-4, 5, 13. Они способствуют развитию

эозинофильного воспаления дыхательных путей, лежащего в основе развития и прогрессирования БА с КП». Перенесенный COVID-19 оказывает значительное влияние на течение бронхиальной астмы у детей, приводя к усилению воспаления, изменению иммунного ответа и учащению обострений. Для эффективного контроля БА в постковидный период необходим тщательный мониторинг состояния ребенка, индивидуальный подбор терапии и комплексные реабилитационные мероприятия.

#### **§ 1.4. Роль макро- и микроэлементов в патогенезе бронхиальной астмы у детей, переболевших COVID-19**

Увеличение распространенности БА среди детей диктует необходимость дальнейшего изучения возможных патогенетических особенностей этого заболевания и поиска новых эффективных методов терапии.

В последнее время закономерен интерес к исследованиям электролитного обмена в патогенезе, клинике, лечении различных болезней, в т.ч. и хронических неспецифических заболеваний легких. Дисбалансу минерального гомеостаза при бронхолегочной патологии отводится одно из важных (а в ряде случаев и основных) мест в становлении и реализации механизмов заболевания [61; - С. 16-23, 67; - С. 52, 70; - С. 25-31].

Распределение макро- и микроэлементов в тканях организма и даже внутри клеток ни в коем случае не является случайным и единообразным. Это отражает различную роль катионов [65; - С. 838-843, 113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538].

Микроэлементное (МЭ) равновесие – важная составляющая физического, психического и интеллектуального здоровья детей. Современная наука считает, что «микроэлементный гомеостаз организма – это важная составляющая регуляции всех жизненных его функций». Микроэлементы во всех жидкостях и тканях регулируют свыше 50 000 биохимических процессов и регуляции всех жизненно необходимых

процессов в организме. По количеству в организме минеральные вещества разделяют на макро- и микроэлементы, макроэлементы – вещества, концентрацией более 0,01% массы тела, микроэлементы – составляют менее 0,01% [7; -С.99-106, 9; С.27-29, 21; -С.1-52, 35; -С.43-47].

Исследователи классифицируют «...структурные элементы (натрий, калий, кальций, магний и свинец); эссенциальные (от англ. «essential»), жизненно необходимы железо, цинк, кобальт, хром, йод, селен и др; условно-эссенциальные элементы - это фтор, бром, никель, литий и др.; и токсичные элементы – кадмий, свинец, алюминий, мышьяк и т.д.». «Жизненно-необходимые» («эссенциальные») - это те МЭ, при отсутствии или недостаточном поступлении которых, нарушается нормальная жизнедеятельность организма, его развитие и способность к продолжению рода. Организм здорового человека содержит 12 макро- (С, Н, О, N, Са, Cl, F, К, Mg, Na, P, S) и 69 МЭ, существуют тканевые депо с резервами макроэлементов, но резервы МЭ скудны, что обуславливает чувствительность организма к дефициту МЭ [21; -С.1-52, 35; -С.43-47, 53; -С.1-32].

МЭ присутствуют в ферментах, гормонах, витаминах и пигментах, они также участвуют в окислительно-восстановительных и биохимических реакциях, влияют на рост и развитие человека. «...Дыхание обеспечивают медь, цинк, марганец, кобальт, фотосинтез - марганец, медь, синтез белков - марганец, кобальт, медь, никель, хром, кроветворение кобальт, медь, марганец, никель, цинк, белковый, углеводный и жировой обмен веществ молибден, ванадий, кобальт, вольфрам, марганец, цинк» [35; -С.43-47, 58; -С. 127-133, 68; -С. 149-153].

Константа МЭ в организме обязательно для здоровья человека, макро- и микроэлементы не производятся в организме, а из поступающих извне усваиваются 15-20%. Количество минералов в организме зависит от их поступления и от состояния дыхательной и пищеварительной систем [7; -С.99-106, 9; С.27-29, 21; -С.1-52, 35; -С.43-47].

Накоплен значительный материал по изучению биологических функций двухвалентных катионов (кальция и магния) [113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538]. Теоретической основой для расширения исследования в этом направлении являются современные представления о роли данных электролитов и циклических нуклеотидов в процессах релаксации и сокращения гладкой мускулатуры, выделения медиаторов воспаления и бронхоспазма, регуляции слизиобразования и транспортной функции бронхиального эпителия, иммунологических реакциях в бронхолегочной системе [65; - С. 838-843, 113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538].

Бал Ю.М. и Лившиц В.М. констатировали, что у «больных БА при тяжелом приступе удушья накапливался Ni, Zn, Mn и Cu в эритроцитах и плазме. Увеличение Zn и Cu в плазме при снижении Cu в эритроцитах при БА у взрослых отмечали Г.Б. Федосеев и соавт. Т.Г. Решетова и соавт констатировали электролитный дисбаланс у детей с БА, в эритроцитах было мало цинка, меди, магния, а в сыворотке крови — цинка и меди. При БА в слюне фиксировали избыток Zn, Mn, Ag, недостаточность Fe, Cu.» Изменения МЭ баланса у детей с БА констатировали и Алексеева О.В. и Кузьменко Л.Г. но у большинства больных БА МЭ баланс восстанавливался [104; -Р.489-496, 105; Р.30-36, 147; -Р.111-148].

Биологическая роль МЭ в развитии аллергии зависит от их биологической активности (табл. 1.4.1.).

Таким образом, необходимо комплексное изучение баланса макро- и микроэлементов для оценки участия каждого в патофизиологических изменениях дыхательного тракту при БА с сопутствующей патологией и скорректировать фармакологическую коррекцию патологии [965; - С. 838-843, 113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538].

Уровень свободного кальция (Ca) в клетках низок ( $10^6$ - $10^7$ ) и контролируется специальными транспортными системами. Поступление его в цитоплазму осуществляется по градиенту концентрации через селективные каналы из внеклеточного пространства и внутриклеточных депо (сарко- и

эндоплазматический плазматический ретикулум), а также из митохондрий [65; - С. 838-843, 113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538].

**Таблица 1.4.1.**

**Влияние некоторых макро- и микроэлементов на патогенез  
бронхиальной астмы**

| Процесс                         | Характер участия микроэлемента |                      |
|---------------------------------|--------------------------------|----------------------|
|                                 | ингибирующий эффект            | стимулирующий эффект |
| Сенсибилизация                  | Au, Br, Cr, Cu, Cl, Co, Ni     | Al, Cu Co, Mn, I     |
| Избыточная продукция IgE        | Mg, Se, Zn                     | Zn                   |
| Гиперреактивность бронхов       | Mg, Mn,                        | K                    |
| Бронхоспазм                     | Se, Zn                         | Br, I,               |
| Усиление активности эозинофилов | Mg, Mn                         |                      |
| Высвобождение гистамина         | Au, Cu, Co, Fe, Mg, Se, Zn     | Al, Cu, Co, Mn       |

Выведение кальция из клетки требует значительной энергии [140; - С. 536–538]. Внутриклеточная концентрация его зависит от текучести полифосфоинозитов в плазматической мембране, а повышение его мобилизации обусловлено нарушением метаболизма фосфолипидов [113; - С. 218-24, 140; - С. 536–538]. Вирусы увеличивают проницаемость клеточных мембран, стимулируя секреторные процессы в железистых тканях - секрецию слизи в верхних дыхательных путях, высвобождение гистамина тучными клетками [140; - С. 536–538].

Проникновение кальция в клетку может осуществляться двумя путями: через потенциал- и метаболическизависимые кальциевые каналы, которые отличаются как по структуре, так и по функции. Деполяризация мембраны приводит к образованию потенциалзависимого кальциевого канала, характеризующегося высокой сменой открытых и закрытых состояний. Большее количество таких каналов представлено в возбудимых тканях, в том числе и в гладких мышцах бронхов. В невозбудимых клетках, таких как

мастоциты и железы дыхательных путей, обнаружены рецепторуправляемые каналы, проницаемость которых повышается при взаимодействии рецепторов и агонистов - гормонов, нейротрансмиттеров, биологически активных веществ [65; -С. 838-843, 113; -С. 218-24, 140; -С. 536–538]. Вторичным посредником, связывающим агонистзависимые каналы и внутриклеточные депо, считается инозитол-3-фосфат. Источником для его образования служит мембранный фосфолипид - фосфатидилинозитол. Фактором, запускающим метаболизм последнего, является активация фосфолипазы С [140; - С. 536–538]. Источником кальция при этом являются внутриклеточные депо [65; - С. 838-843, 113; - С. 218-24].

Поддержание определенной концентрации кальция в клетке осуществляется специальными системами, транспортирующими этот катион из цитоплазмы во внеклеточное пространство и внутриклеточные депо против градиента концентрации. К их числу относится Са-стимулируемая магнийзависимая АТФ-аза [70; - С. 25-31, 82; -Р. 210-216, 96; -Р. 1102-1108, 107; -Р. 49]. Этот фермент обеспечивает первично активный транспорт кальция за счет энергии гидролиза АТФ. Активность Са-АТФ-азы зависит от гидрофобного окружения мембранных фосфолипидов [70; - С. 25-31, 82; -Р. 210-216, 96; -Р. 1102-1108, 107; -Р. 49].

Другим путем удаления кальция из клетки служит натрий-кальциевый противотранспорт, обеспечивающий выход 1 иона кальция в обмен на поступление 3 ионов натрия. Этот транспорт является вторично активным, так как для его осуществления используется энергия движения натрия [35; - С. 7-12].

Усиление поступления кальция в клетку вызывает изменения соотношения циклических нуклеотидов в сторону повышения ц-ГМФ, что, в свою очередь, приводит к повышению функциональной активности  $\alpha$ - и снижению  $\beta$ -адренорецепторов [109; - С. 115-119]. Предпринята попытка связать присутствие кальция с фосфорилированием различных белков тучных клеток. Исследования показали, что стимулирование

фосфорилирования идет одновременно с развитием секреторного ответа. Доказано, что высвобождение ацетилхолина, биологически активных веществ относится к кальцийзависимому фосфорилированию [193; - С. 419-424].

Кроме того, многочисленными исследованиями установлено, что внутриклеточный избыток кальция усиливает секрецию макрофагами фактора активации тромбоцитов, стимулирует миграционную способность нейтрофилов, способствует возникновению экссудативных реакций и повышает продукцию свободных радикалов [181; -С. 1169-1178, 195; - С. 49-54].

В концентрации  $10^4$ - $10^5$  ионы кальция оказывают прооксидантное действие, вероятно, обусловленное модификацией фосфолипидного состава мембран. Более высокие, нефизиологические уровни кальция ( $10^3$  и выше) в биологических системах обладают антиоксидантным эффектом [181; -С. 1169-1178, 195; - С. 49-54]. Избыток же свободных радикалов увеличивает концентрацию свободного кальция за счет повышения пассивной ионной проницаемости и инактивации Са-АТФ-азы [109; - С. 115-119]. Известно, что кальций и оксидативный стресс связаны между собой [109; - С. 115-119].

Необходимо также отметить, что этот макроэлемент относится к физиологическим активаторам апоптоза (активного процесса реализации программы гибели клетки) посредством нарушения структуры клеточных мембран, функции митохондрий и снижения эффективности окислительного фосфорилирования [105; - С. 167-173, 130; -С. 570–578].

Daniela Podlecka et al. (2022) выявлен феномен перехода ионизированной фракции кальция в кристаллические преципитаты (фосфаты, оксалаты, гипс и др.) и накопление их в бронхиальном содержимом и мокроте больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких [105; - С. 167-173]. Это, по-видимому, влияет на вязкость мокроты и нарушает ее эскалацию. Кроме того, кристаллы кальция оказывают

повреждающий эффект на ткани респираторного тракта, культуру лимфоцитов и фибробластов [118; -С. 747–758].

Существенный интерес исследователей вызывает магний, являющийся функциональным антагонистом кальция. Самые разнообразные энергетические процессы при углеводной, белковом, липидном обмене, синтезе нуклеиновых кислот, всех известных на сегодняшний день нейропептидов в головном мозге требуют обязательного присутствия магния [62; -С. 65-68, 194; -С. 1419-1424].

Установлено, что магний блокирует потенциал- и агонист зависимые кальциевые каналы, сокращение гладких мышц бронхов, вызываемое лейкотриеном Д<sub>4</sub> и гипокапнией [135; -С. 21-28], снижает легочную гипертензию, обусловленную гипоксией [115; -С.161-162, 123; -С. 361-366], активирует Са-АТФ-азу, удаляющую избыток кальция из цитоплазмы [43; -С. 82-85].

Получены доказательства участия магния в регуляции структуры и функции альвеолоцитов II типа, легочной сурфактанта и сосудистого эндотелия [160; -С. 201-210, 177; -С. 664-668].

Другой возможной внутриклеточной мишенью для этого катиона являются циклические нуклеотиды. Установлено, что магний активирует аденилатциклазу, катализирующую образование ц-АМФ. Этот мессенджер, в отличие от кальция, тормозит дегрануляцию тучных клеток и вызывает расслабление гладких мышц бронхов и сосудов [105; - С. 167-173, 130; -С. 570–578]. Известно, что у больных БА снижена внутриклеточная концентрация ц-АМФ, что обусловлено блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов и увеличения активности фосфодиэстеразы [72; -С. 558–567].

Участие магния в регуляции бронхиальной проходимости, по-видимому, не ограничивается влиянием на тонус гладкой мускулатуры бронхов. Ионы этого макроэлемента способны блокировать активированную ацетилхолином секрецию Н<sub>1</sub> гистамина тучными клетками. Исследования

показали, что данный катион уменьшает количество ацетилхолина, выделяющегося из терминале пресинаптических волокон [183; -С. 650-658].

Важно отметить, что изменения электролитного обмена являются одним из побочных эффектов  $\beta_2$ -адреномиметиков и глюкокортикоидов, применяемых у больных БА, что увеличивает риск катионного дисбаланса при данном заболевании [105; - С. 167-173, 130; -С. 570–578].

Транспорт магния в клетках является натрий зависимым [184; -С. 711-718.]. С увеличением натрия в среде блокируется выход магния из эритроцитов. В свою очередь, магний стимулирует натрий-калиевую АТФ-азу, регулируя уровни одновалентных катионов в клетке [154; - С.439-443, 186; -С. 747–754].

Выход калия из клетки, осуществляемый через калиевые каналы, приводит к гиперполяризации мембран. Известно более 10 разновидностей калиевых каналов, однако в бронхах представлены лишь 4 типа: потенциал- и агонистзависимые, кальций-активируемые и АТФ чувствительные [27; -С.6-9, 167; -С.11]. Наибольшее значение имеют кальций-активируемые калиевые каналы, так как установлено, что стимуляция выхода калия из клетки через них является одним из механизмов бронходилатирующего действия  $\alpha_2$ -агонистов и метилксантинов [124; - С. 493-499, 167; - С. 11].

В регуляции бронхиальной проходимости и перекисного окисления липидов принимают участие микроэлементы цинк и медь, содержащиеся в организме в очень малых количествах (в пределах  $10^{-3}$ - $10^{-12}\%$ ) [164; - С. 18-22].

Цинк является эссенциальным компонентом более 200 металлопротеинов, в перечень которых входят многочисленные ДНК-связывающие белки (глюкокортикоид-, минералокортикоид-, тирозинсвязывающие белки) [105; - С. 167-173], белки цитоскелета, участвующие в регуляции дифференцировки, пролиферации клеток и образования хромосомных транслокаций. Этот катион регулирует и клеточный цикл, участвуя в синтезе нуклеиновых кислот [164; - С. 18-22].

Издавна внимание исследователей привлекает роль цинка в поддержании иммунного гомеостаза. Для функции Т- и В-лимфоцитов важное значение имеет цинксодержащий фермент нуклеозидфосфорилаза, участвующий катаболизме пуринов. С недостаточностью цинка связывают снижение функциональной активности клеточного и гуморального иммунитета. [140]. В экспериментах селективный дефицит цинка приводит к гипоплазии тимуса, снижению активности тималина и развитию вторичного иммунодефицита [91; - С. 100, 163; - С. 1038].

Meng Chen et al. (2020) продемонстрировано дозозависимое торможение физиологическими концентрациями цинка IgE-опосредованного высвобождения гистамина и лейкотриена С4 из тучных клеток и базофилов. По мнению авторов, этот микроэлемент, депонированный в гранулах мастоцитов, выделяется в процессе секрет медиаторов, выполняет роль регулятора по принципу отрицательной связи [110; - С. 58].

Обобщая вышеприведенные данные, следует подчеркнуть, что химические элементы участвуют в регуляции функций иммунокомпетентных клеток, реакций гиперчувствительности, активности свободно радикального окисления липидов, секреции нейропептидов. Логично предположить, что нарушения обмена макро- и микроэлементов, взаимосвязанные с иммунными компонентами крови, активностью ферментных систем и характером течения патологических процессов у детей, могут иметь важное значение в формировании воспалительных изменений при бронхиальной астме. Эти факты представляются особенно актуальными и перспективными в плане поиска новых оптимальных подходов к лечению данного заболевания.

### **§ 1.5. Организация медицинской помощи детям с бронхиальной астмой в условиях пандемии COVID-19**

Благодаря раскрытию основных патогенетических механизмов возникновения и течения БА достигнут прогресс в лечении больных с данной патологией. Однако, к сожалению, на настоящий момент в реабилитации

астматиков остается много проблем особенно во время пандемии. К понятию «выздоровление» при БА следует относиться с большой осторожностью, так как выздоровление представляет по существу лишь длительную клиническую ремиссию, которая может нарушиться под влиянием различных причин.

Согласно рекомендациям GINA «...диагностика БА основывается на сочетании клинических и анамнестических данных, результатах физикального обследования, аллергологическом статусе, рентгенографии органов грудной клетки, а также на данных функциональных исследований дыхания, таких как пикфлоуметрия и спирометрия, которые постоянно улучшаются. Важным аспектом диагностики БА у детей младше двух лет является наличие аллергического ринита в анамнезе [64; -С.11-24, 70; -Р. 388-399].

БА, по мнению экспертов, не является высоким фактором риска для развития COVID-19. Однако тяжелая и неконтролируемая БА увеличивает риск тяжелого течения COVID-19. При пандемии COVID-19 пациенты с БА должны продолжить прием всех лекарственных препаратов для контроля БА. В настоящее время нет убедительных доказательств того, что ИГКС или генно-инженерные биологические препараты, применяемые при БА, оказывают неблагоприятное влияние на течение COVID-19.

Руководством врачей в терапии астмы является Национальная программа «Бронхиальная астма. Стратегия лечения и профилактика», подразумевающая ступенчатый подход к лечению (в зависимости от тяжести заболевания). В программе указана цель реабилитационных мероприятий на достижение максимального улучшения качества жизни пациента и функции бронхолегочной системы при минимальных побочных эффектах терапии. Направленность организационных мер представляется в 3 этапа: во-первых, меры по адаптации ребенка к нормальному образу жизни в среде его обитания; во-вторых, помощь в снятии приступа бронхолитическими препаратами (ингаляционными  $\beta_2$ -агонистами короткого действия); в-

третьих, базисная противовоспалительная терапия, направленная на предупреждение проявлений болезни и контролирующая течение астмы [37; - С. 45-49, 53; - С. 95, 59; - С. 453-460].

По мнению EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов), у больных БА наблюдается недостаточность противовирусного иммунного ответа ввиду снижения выработки интерферонов (ИФН) (групп а, b, λ). В частности, у больных БА взаимодействие иммуноглобулина E (IgE) с рецептором на поверхности дендритных клеток приводит к снижению продукции ИФН-а, что, в свою очередь, обуславливает снижение противовирусного иммунного ответа [17; - С. 26].

Однако адаптация тактики лечения пациентов с БА и COVID-19 вызывает ряд вопросов. В настоящее время GINA (The Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) рекомендует продолжить прием всех ингаляционных препаратов, включая ИГКС, согласно назначениям лечащего врача, так как было доказано, что ИГКС в качестве базисной терапии значительно снижают риск развития обострений БА, как вирусиндуцированных, так и сезонных (сенсibilизация к пыльцевым аллергенам) [18; 24-30]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, следует избегать применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) в период репликации вируса у пациентов с COVID-19. Исключением может являться истинная гормонозависимая БА, при которой СГКС показаны в качестве базисной терапии. Однако и в этой ситуации необходимо стремиться к снижению доз гормональных препаратов до минимально возможных, обеспечивающих контролируемое течение заболевания. Несмотря на то что распространенность гормонозависимой формы заболевания, по эпидемиологическим данным, не превышает 5%, необходимо учитывать возможность этого фенотипа и проводить

соответствующее обсуждение в рамках определения дальнейшей тактики лечения [19; -С. 93-95].

Профиль эффективности и безопасности современных лечебных молекул определяет предпочтительность таргетной биологической терапии тяжелой неконтролируемой БА. Согласно рекомендациям GINA, пациенты, получающие биологическую терапию, должны продолжить курс лечения этими препаратами в прежнем объеме [103; - С. 1-11]. В настоящее время зарегистрированными при БА препаратами с прицельным противовоспалительным действием являются омализумаб, дупилумаб и ряд молекул, влияющих на эозинофильный паттерн воспаления (меполизумаб, бенрализумаб, реслизумаб). Эти биопрепараты подавляют воспаление Т2-типа в дыхательных путях с использованием различных целевых мишеней [20]. Существует гипотеза, что одним из прогностически неблагоприятных факторов тяжелого течения COVID-19 служит эозинопения периферической крови [5; -С. 104, 21; -С. 32-36].

Таким образом, поддержание контролируемого течения бронхиальной астмы с помощью адекватной базисной терапии, включающей ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и таргетную биологическую терапию, способствует снижению риска тяжелых вирусиндуцированных обострений. Кроме того, препараты, применяемые для лечения бронхиальной астмы, могут не только обеспечивать контроль над заболеванием, но и оказывать потенциально положительное влияние на течение COVID-19, что подчеркивает важность своевременного и грамотного подбора терапии у данной категории пациентов.

Изучение литературы за последние 10 лет, показало, что в разгар пандемии COVID-19 любое хроническое заболевание расценивалось как потенциально опасный фактор, оказывающий негативное влияние на состояние пациента. По литературным данным, каждый случай коморбидности пациента рассматривается индивидуально, это касается и БА. В обзорах представлена информация о наличии защитных факторов у детей с

атопическими проявлениями, которые снижают вероятность инфицирования коронавирусом, риск госпитализаций и вероятность осложненного течения COVID-19.

В настоящее время вопрос о влиянии перенесенной коронавирусной инфекции на течение бронхиальной астмы у детей остается открытым. Для получения более точных и обоснованных данных необходимо проведение масштабных клинических исследований, включающих длительное динамическое наблюдение за пациентами. Это позволит глубже проанализировать изменения в течении заболевания, выявить возможные патогенетические механизмы влияния вируса и оценить их диагностическую и прогностическую значимость. Только на основании таких исследований можно будет сформировать четкие клинические рекомендации по ведению детей с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19.

В настоящее время нет данных, обобщающих взаимосвязь респираторной и метаболической функции легких при бронхиальной астме у детей перенёсших короновирусную инфекцию. Не раскрыты закономерности и патогенетические механизмы изменений функции легких при данной патологии. Мы полагаем, что комплексное решение поставленных вопросов позволит раскрыть один из возможных путей формирования бронхиальной астмы и научно обосновать подходы к длительной базисной терапии, которая будет способствовать профилактике возникновения и снижению числа больных с тяжелыми формами заболевания.

Все изложенные выше данные послужили основанием для проведения комплексного исследования, направленного на изучение спорных аспектов течения, лечения и профилактики бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19. Данное исследование позволит получить более детальную информацию о влиянии перенесенной инфекции на течение заболевания, оценить эффективность различных терапевтических подходов и разработать оптимальные стратегии ведения таких пациентов в долгосрочной перспективе.

## **ГЛАВА II. МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДАЕМЫХ БОЛЬНЫХ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

### **§2.1. Общая характеристика обследованных детей**

На основании поставленных задач был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни детей за 2020-2022 годы с целью изучения случаев заболевания COVID-19, лечения в стационарных и амбулаторных условиях, а также наличия сопутствующих заболеваний. Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проводился ретроспективный анализ анамнеза, на втором этапе проводилось детальное клинико-лабораторное, функциональное и иммунологическое обследование выбранной группы детей.

В настоящей работе приведены данные изучения клинико-лабораторных и функциональных параметров респираторной функции легких у 178 больных в возрасте 7-15 лет, с подтвержденным диагнозом бронхиальная астма (по GINA 2018, 2022).

Отбор пациентов проводился в соответствии с критериями включения и исключения, для данного исследования.

#### **Критерии включения:**

1. Дети 7-15 лет;
2. Наличие положительного аллергологического анамнеза;
3. Наличие в анамнезе подтвержденного диагноза COVID-19;
4. Положительные результаты специфической диагностики;
5. Информированное согласие родителей на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения:**

1. Наличие в анамнезе заболеваний, которые могут повлиять на течение АЗ;
2. Невозможность соблюдения пациентом назначенной схемы лечения;
3. Аутоиммунные заболевания любой локализации;
4. Наличие специфического инфекционного процесса.

56 детей того же возраста составили контрольные группу, отбор которых осуществляли в соответствии с 5 критериями нормы:

- 1) отсутствие в анамнезе хронических заболеваний дыхательной системы и респираторных проявлений аллергии;
- 2) отсутствие респираторных инфекций в течение последних двух месяцев к моменту обследования;
- 3) отсутствие указаний на активное и/или пассивное курение;
- 4) нормальные физикальные данные;
- 5) отсутствие кашля.

Дети основной группы были разделены на 2 группы: 1 группа – дети, с диагнозом бронхиальная астма разных степеней тяжести, с подтвержденным диагнозом COVID-19 (в анамнезе), положительный результат теста на вирус U07.1 (n=72); 2 группа – дети с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, без COVID – 19 (n=106).

Всем детям проводилось аллергологическое обследование с определением общего и специфического IgE. Изучение минерального гомеостаза в сыворотке крови проведено методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА). Из функциональных тестов проводилась спирометрия на аппарате MicroLab (Англия). Оценку параметров объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (FEV1), форсированной жизненной емкости легких (FVC) и отношения FEV1/FVC проводили после теста с бронхолитиком (ДАИ Сальбутамол, 200 мкг). С целью более углубленного обследования состояния бронхолегочной системы проводилась бодиплетизмография на аппарате «Master Screen Body» (Jaeger, Германия) (рисунок 2.1.1.).

В ходе работы проводилась обработка полученных данных осуществлялась методами альтернативно-вариационной статистики с помощью стандартных программ Excel 10,0 и «Статистика» (коэффициент Пирсона, хи квадрат ( $\chi^2$ ) и метод Фишера) [159]. Из совокупности данных рассчитывались следующие показатели: средняя арифметическая вариационного ряда (M), ошибка средней арифметической (t). Достоверность

различий (р) оценивали по критерию Стьюдента. Для выяснения связи между изучаемыми показателями были рассчитаны коэффициенты парной корреляции (г). Диагностическая информативность количественных изменений исследуемых параметров выявлялась с помощью метода последовательного анализа Вальда [63].

Группы были разделены по полу, возрасту и по тяжести заболевания БА (табл.2.1.1).

Таблица 2.1.1

**Показатели пациентов с БА, включенных в исследование**

| № | Критерии                |                 | 1-группа<br>n=72 | 2-группа,<br>n=106 | Всего,<br>n=178 |
|---|-------------------------|-----------------|------------------|--------------------|-----------------|
| 1 | Средний возраст в годах |                 | 9,4±0,11         | 11,2±0,13          | 10,3±0,12       |
|   | 7-12 лет                |                 | 46 (63,8%)       | 73 (68,8%)         | 119 (66,85%)    |
|   | 13-15 лет               |                 | 26 (36,1%)       | 33 (31,1%)         | 59 (33,14%)     |
| 2 | Пол                     | Мальчики        | 42 (58,3%)       | 64 (60,4%)         | 106 (59,5%)     |
|   |                         | Девочки         | 30 (41,6%)       | 42 (39,6%)         | 72 (40,44%)     |
| 3 | Степень тяжести, чел    | Легкие          | 20 (27,7%)       | 24 (22,6%)         | 44 (24,7%)      |
|   |                         | Среднее тяжёлые | 37 (51,4%)       | 61 (57,5%)         | 98 (55,1%)      |
|   |                         | Тяжёлые         | 15 (20,8%)       | 21 (19,8%)         | 36 (20,2%)      |

Как видно из данных табл. 2.1.1 средний возраст детей составил  $10,3 \pm 0,12$ . В обеих группах преобладали мальчики (59,5%), что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследователей [130]. Многие авторы предполагают, что для мальчиков характерна большая узость воздухоносных путей и распространенность атопии [13, 25, 65].

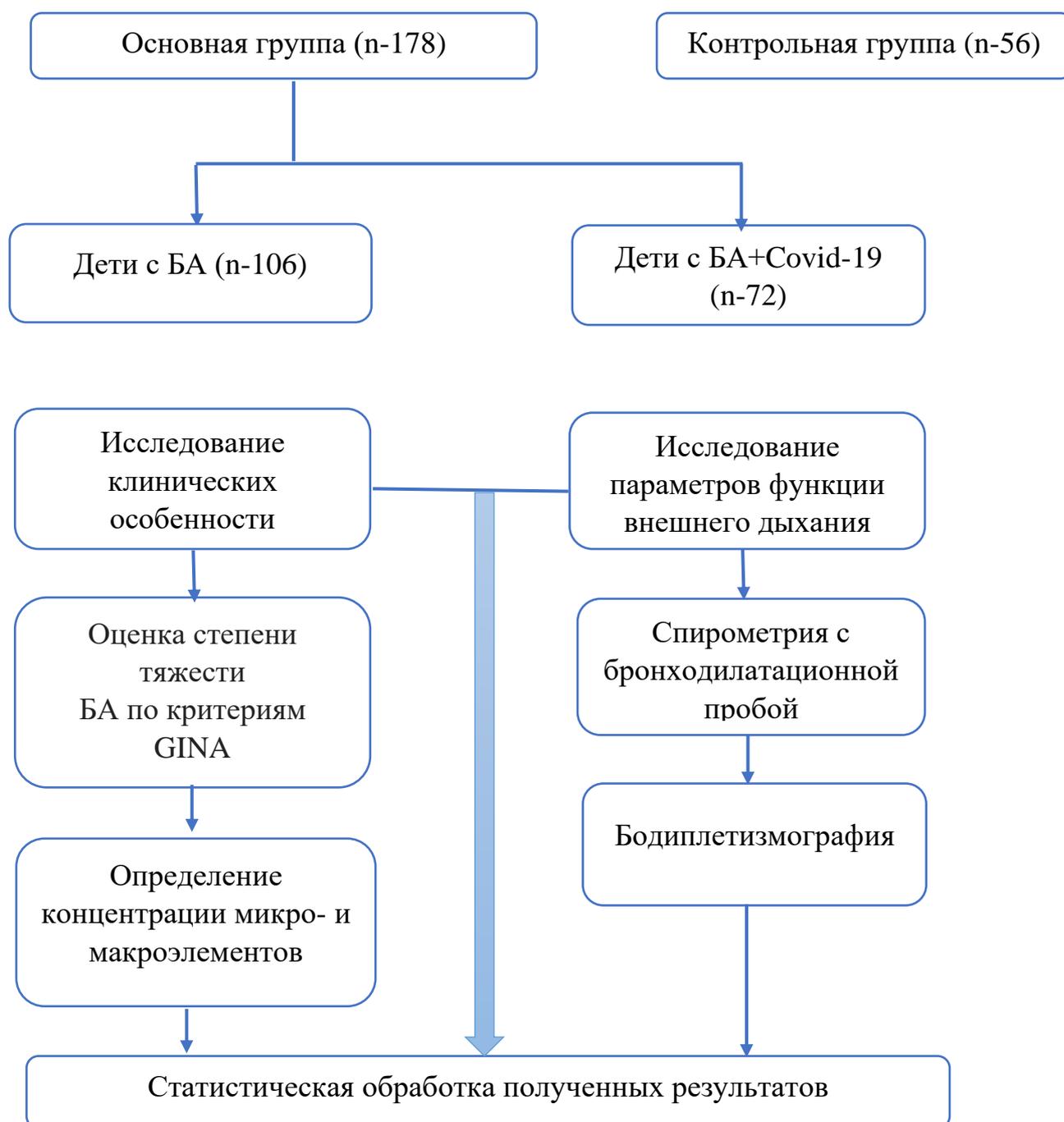


Рисунок 2.1.1. Дизайн диссертационного исследования

23,03% обследованных детей страдали БА в течение 1-2 лет, причем подавляющее большинство в данной группе составили пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания. У 33,1% детей «стаж» болезни составил 3-4 года. 43,82% обследованных детей имели давность заболевания 5 и более лет. Следует подчеркнуть, что основу этой группы составили пациенты со среднетяжелой БА (55,1%).

После установления диагноза все участники исследования были направлены на консультации к узким специалистам, таким как: фтизиатр, ЛОР-врач, невропатолог, аллерголог, кардиолог, психолог и эндокринолог. Обычно дети проходили обследование перед началом лечения и после его завершения, а также часть из них – в процессе катamnестического наблюдения через 12, 18, 24 и 36 месяцев.

Все дети с бронхиальной астмой в течение первых шести месяцев наблюдения получили гипоаллергенную диету. В течение последующих трех лет было рекомендовано исключить из рациона обязательные аллергены. При составлении схемы дифференцированной терапии принимались во внимание биохимические, иммунологические и функциональные показатели пациентов.

## **§ 2.2. Методы клинических и функциональных исследований**

На сегодняшний день основным методом диагностики БА у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трех), атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез [37, с.11].

Диагноз заболевания у наблюдаемых нами пациентов устанавливали на основании тщательного анализа результатов анкетирования, изучения данных аллергологического анамнеза, выявления факторов, предрасполагающих к возникновению болезни, и обобщения её клинических проявлений, результатов клинико-лабораторных, инструментальных, иммунологических исследований. При формулировке клинического диагноза

использовали классификацию бронхиальной астмы у детей и критерии тяжести течения болезни, рекомендованные GINA (2018, 2022).

**2.2.1. Общеклинические исследования** состояли в опросе больных, сбор анамнеза и жалоб, физикальных данных, осмотре и аускультации пациентов. Анамнестические данные изучались путем ретроспективного анализа историй болезни, зафиксированных в медицинских картах, а также посредством опроса пациентов. Отдельное внимание уделялось особенностям первоначальных симптомов БА в дебюте болезни; наличию либо отсутствию атопических проявлений; аллергенам, вызывающим утяжеление симптоматики; отягощающим факторам; данным наследственного анамнеза (БА, атопия). Учитывались данные, характеризующие сопутствующую патологию различных систем, способных влиять на течение БА.

Степень выраженности бронхообструктивных нарушений регистрировалась исходя из количества эпизодов затрудненного дыхания на протяжении дня, частоты ночных проявлений и числа применений ингаляционных форм бронхолитических препаратов в течение суток.

Оценка наличия либо отсутствия контроля над текущими симптомами БА осуществлялась с помощью критериев GINA (2018, 2022).

**2.2.2. Исследование функции внешнего дыхания.** В работе использованы методы пикфлоуметрии, спирометрии, бодиплетизмография (БПГ). Обследования проводились на аппарате *Master Screen Body* (Jaeger, Германия).

Исследования БПГ, спирометрии были проведены в утренние часы (8-11 часов) последовательно, без интервалов во времени. Пациентам рекомендовано перед обследованием не принимать пищу, не пить кофе. Заблаговременно произведена отмена лекарственных препаратов, способных оказывать влияние на исход теста. ПСВ измеряли утром – сразу после пробуждения до ингаляции бронхолитиков и вечером – перед сном, после их применения.

**Компьютерная спирометрия.** Учитывая особенности реактивности бронхов исследование проводилось пациентам в утренние часы. Проводили на компьютерном спирометре Schiller Spirovit SP-1 (Spiro PC software 1.5.0.0.) в отделении пульмонологии ТМА. В ходе исследования были проанализированы следующие параметры: ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ, ПСВ, МОС 25,50,75 (мгновенная объемная скорость воздуха при достижении 25%, 50% и 75%).

Оценивали обструкцию по ОФВ1 и индексу Тиффно, по МОС 25-75 оценивали проходимость мелких дыхательных путей. Бронхиальную обструкцию подтверждали увеличением уровня ОФВ1 после введения сальбутамола (200 мг) на более чем 12% от исходного, и разницей в 15% пиковой скорости выдоха.

Показатели ниже приведенных говорят об ограничении скорости воздушного, ОФВ1 менее 0,6 – четкий фактор риска обострения.

**Таблица 2.2.2.**

**Оценка степени тяжести обструкции бронхов у детей с БА по объёму форсированного выдоха**

| Степень обструкции бронхов | % от должного объёма форсированного выдоха |
|----------------------------|--------------------------------------------|
| Легкая степень             | Более 70 %                                 |
| Умеренная степень          | От 60 до 69%                               |
| Среднетяжелая степень      | От 50 до 59%                               |
| Тяжелая степень            | От 35 до 49%                               |
| крайне тяжелая степень     | Менее 35%                                  |

**Пикфлоуметрия:** ориентировочные нормы показателей ПСВ приведены в специальных таблицах и зависят от роста, возраста и пола. Вариабельность пиковой скорости выдоха — важный критерий тяжести и стабильности состояния, так как она коррелирует с гиперреактивностью дыхательных путей [Национальная программа, 2022]. Дневной разброс

показателей ПСВ более чем на 20% рассматривался нами как диагностический признак суточной вариабельности ПСВ [GINA, 2018, 2022]. Колебания ПСВ между утренними и вечерними значениями (%) рассчитывали по формуле:

Суточная вариабельность

$$\text{ПСВ} = \frac{(\text{ПСВ утром} - \text{ПСВ вечером})}{0,5 * (\text{ПСВутром} + \text{ПСВвечером})} * 100\%$$

**Бодиплетизмография:** Бодиплетизмография проводится при помощи аппарата — бодиплетизмограф. Этот аппарат состоит из боди-камеры (куда садится человек) с пневмотафографом и компьютера, на дисплее которого выводятся данные. Герметически закрывающаяся камера позволяет отграничить от окружающей среды определенный известный объем газа, в которую помещают обследуемого. Обследуемый дышит воздухом комнаты, где проводится исследование, через трубку, в которой установлен пневмотахографический датчик, с полным исключением возможности сообщения воздуха камеры и дыхательных путей пациента. Помимо регистрации потока, регистрируются изменения давления в ротовой полости и давление в камере.

Показатели общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ), отношение ООЛ/ОЕЛ, параметр, характеризующий внутригрудной объем (ВГО), показатели бронхиального сопротивления вдоха выдоха, а также общего бронхиального сопротивления бронхиальное сопротивление.

В ходе анализа результатов БПГ в пределах нормальных значений характеризовались показатели бронхиального сопротивления менее 0,30 кПа'с/л, ОЕЛ 85-125% долж., ООЛ, ВГО 85-140% долж., ООЛ/ОЕЛ < 140% долж.

- Рентгенография грудной клетки
- ЭКГ

## § 2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Иммунологические методы. Содержание общего IgE (IgE, МЕ/мл) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминисцентным методом на приборе COBAS E 411, (нормы содержания данного показателя от 0 до 100 МЕ/мл). Аллергенспецифические IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА, используя наборы реагентов С.А.Р. L.A. System (Россия). Интерпретация результатов следующая: < 0,35МЕ/мл - класс 0 (клинически не значимый), 0,36-0,5 МЕ/мл-класс 0-1 (очень низкий), 0,51-1,0 МЕ/мл - класс 1 (низкий), 1,1-5,0 МЕ/мл - класс 2 (средний), 5,1-25 МЕ/мл - класс 3 (высокий), 25-75МЕ/мл - класс 4 (очень высокий), > 75 МЕ/мл - класс 5 (исключительно высокий). Клинический анализ крови проводили каждые 30 дней в течение лечебного периода.

В рамках исследования проводилась оценка иммунного статуса пациентов с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19, с использованием современных иммунологических методов. В частности, осуществлялось количественное определение субпопуляционного состава лимфоцитов, что является важным диагностическим критерием для оценки состояния клеточного звена иммунитета.

Анализ проводился методом непрямого розеткообразования с применением моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов: CD3+ (общие Т-лимфоциты), CD4+ (Т-хелперы), CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), CD16+ (натуральные киллеры, НК-клетки), CD20+ (В-лимфоциты).

Методика исследования базировалась на принципах, разработанных Гариб Ф.Ю., и позволяла с высокой точностью определить количественное соотношение различных популяций иммунокомпетентных клеток. Полученные данные позволили оценить характер иммунологических изменений у детей с бронхиальной астмой после перенесенного COVID-19,

выявить возможные нарушения в иммунорегуляции и определить их потенциальное влияние на течение заболевания.

Концентрацию цитокинов: IL-4; IL-8; TNF- $\alpha$ ; IFN $\gamma$  определяли методом ИФА набором реактивов ООО «Цитокин» (Санкт-Петербургский НИИ особо Чистых Биопрепаратов). Данный метод позволяет количественно измерять уровень ключевых цитокинов, участвующих в регуляции воспалительного процесса и иммунного ответа. IL-4 играет важную роль в дифференцировке Т-хелперов второго типа (Th2) и регуляции аллергического воспаления. IL-8 является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов и участвует в формировании воспалительного ответа. TNF- $\alpha$  — один из ключевых медиаторов воспаления, влияющий на развитие системного иммунного ответа. IFN- $\gamma$  является главным цитокином, обеспечивающим противовирусную защиту и модулирующим активацию макрофагов.

2.3.2. Определение концентрации микро- и макроэлементов в сыворотке крови детей. Определение микроэлементов в крови у детей с БА методом нейтронно-активационного анализа на спектрофотометре «Perkin Elmer» (США). Забор крови больных осуществляли из локтевой вены в чистую пробирку. Центрифугированием производили разделение на сыворотку и остаток, который затем высушивали. Образцы облучались в нейтронном реакторе, после чего проводилось измерение наведённой гамма-активности определяемых изотопов: селена, цинка. Содержание макроэлементов в форменных элементах крови определяли в германий-литиевом детекторе с измерительной аппаратурой с программным обеспечением GENIE 2000 на основе системы IBM. Отбор проб, пробоподготовка и измерения осуществлялись в соответствии с требованиями Международного Агентства по Атомной Энергетике (МАГАТЭ).

2.3.3. Получение крови. Забор крови осуществлялся путем венопункции кубитальной вены в объеме 3 мл. Периферическую кровь из локтевой вены отбирали в пробирку, содержащую гепарин – Na (EUROTUBO, Spain) и использовали для исследований в

течение 3 часов. Выделение Т-лимфоцитов. Лимфоциты выделяли по стандартной методике на градиенте плотности фикола ( $\rho = 1,077$ ). Для получения чистой популяции Т-лимфоцитов использовали метод иммуномагнитной сепарации (Dynabeads Untouched Human T cells, Dyna, Invitrogen). Подсчет клеток, окрашенных 0,1% раствором трипанового синего, проводили в камере Горяева.

#### 2.3.4. Статистическая обработка результатов исследований.

Полученные результаты всех проводимых методов исследования подвергались в полном объеме статистической обработке в пакете программ Microsoft Office Excel-2016 параметрическими и непараметрическими методами с вычислением среднего арифметического и его стандартной ошибки по способу моментов ( $M \pm m$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), относительных величин (частота, %). Статистическая значимость вычислялась критерием Стьюдента ( $t$ ) с определением вероятности ошибки ( $P$ ). Значимость статистических отклонений определяли по уровням: «высокий –  $P < 0,001$ , средний –  $P < 0,01$ , низкий (предельный) –  $P < 0,05$ , незначимый (недостовверный) –  $P > 0,05$ » [23; -С.17-18].

Корреляционный анализ проводили методами Спирмена ( $R_s$ ) и Пирсона ( $r$ ). Влияние факторов риска на патологию определяли по:

**Относительный риск:**

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

**Атрибутивный риск:**

$$AR = \left( \frac{a}{a+b} - \frac{c}{c+d} \right)$$

**Этиологическая доля:**

$$EF = \frac{RR - 1}{RR} \times 100\%$$

**Отношение шансов:**

$$OR = \frac{(a \times d)}{(b \times c)}$$

Изучали отношение шансов, если показатель равнялся 1 ( $OR=1$ ), то влияние фактора на болезнь нет, если показатель  $OR < 1$ , то фактор обладает защитными свойствами, если  $OR > 1$  фактор влияет на заболевание.

## **ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЁСШИХ COVID-19**

Вирусные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений БА. При этом особое внимание уделяется риновирусной инфекции, возбудитель которой, присоединяясь к ICAMI, легко проникает сквозь клеточную мембрану и становится инициатором воспалительного процесса. По данным крупных эпидемиологических исследований дети составляют 2–6% от общего числа подтвержденных случаев COVID-19, причем в большинстве случаев преобладает бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение [8; -С.43-48]. Симптомы COVID-19 могут быть похожи на симптомы обострения астмы и проявляться, например, длительным сухим кашлем и одышкой. Лихорадка, которая является распространенным симптомом COVID-19, может помочь дифференцировать его от обострения астмы, хотя лихорадка иногда присутствует при вирус-индуцированном обострении БА [10; -С.5-10].

### **§ 3.1. Анализ факторов, способствующих возникновению бронхиальной астмы**

С целью изучения факторов риска возникновения БА были отобраны 178 детей с БА в возрасте от 7 до 15 лет. Все дети были разделены на 2 группы: 1 группа - 72 больных с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести и с подтвержденным диагнозом COVID-19 (из анамнеза), 2 группа - 106 детей с диагнозом бронхиальная астма разной степени тяжести, без COVID – 19. Группу контроля составили 56 практически здоровых детей аналогичного возраста. Дети с легким течением бронхиальной астмы обследовались и получали лечение в амбулаторных условиях; пациенты со средне тяжелым и тяжелым течением заболевания обследовались и получали курс лечения в аллергологическом отделении многопрофильной клиники ТМА, с последующим продолжением лечения в амбулаторных условиях.

21,51% обследованных страдали астмой в течение 1-2 лет, причем подавляющее большинство в данной группе составили пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания (по 10,47%). У 33,72% детей «стаж» болезни составил 3-4 года. 44,77% обследованных имели давность заболевания 5 и более лет. Следует подчеркнуть, что основу этой группы составили пациенты с тяжелой БА (64,04%).

Анализ анамнестических данных показал, что повторные «обструктивные бронхиты», появляющиеся как на фоне респираторных инфекций, так и без них, которые можно расценить как манифестацию астмы, наблюдались у многих детей на первом, а чаще - на 2-3 году жизни. Средний возраст начала заболевания составил  $3,3 \pm 0,8$  лет, а постановка диагноза -  $6,6 \pm 0,9$  лет. Гиподиагностика, как известно, приводит к позднему началу адекватной противовоспалительной терапии и, соответственно, тяжелому течению заболевания.

Наследственная предрасположенность к атопии выявлена у 87,02% детей (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1

**Частота встречаемости факторов у детей с БА (%)**

| Фактор |          | Больные бронхиальной астмой |                     |                    |
|--------|----------|-----------------------------|---------------------|--------------------|
|        |          | 1-группа<br>(n=72)          | 2-группа<br>(n=106) | контроль<br>(n=56) |
| Отец   | АР       | 22,2%                       | 17,9%               | 3,5%               |
|        | АД       | 12,5%                       | 16,03%              | -                  |
|        | БА       | 16,7%                       | 20,7%               | -                  |
|        | Поллиноз | 6,9%                        | 12,2%               | 5,3%               |
| Матери | АР       | 18,1%                       | 21,6%               | -                  |
|        | АД       | 37,5%                       | 33,01%              | -                  |
|        | БА       | 23,6%                       | 22,6%               | -                  |
|        | Поллиноз | 5,5%                        | 14,1%               | -                  |

Изучение анамнеза позволило выявить у большинства наблюдаемых детей с бронхиальной астмой отягощенную наследственность в отношении аллергических заболеваний, что в целом соответствует результатам исследований многих авторов [37, с.15; 39, с.82]. Так, в 51,68% случаев у одного из родителей наблюдаемых нами больных отмечалась бронхиальная астма, 20% - аллергический ринит, 19% - атопический дерматит и 25% - поллиноз. При этом, 20,35% матерей и 32,4% отцов этих детей имели признаки аллергии. Хотя по данным литературы, аллергические заболевания чаще наследуются по материнской линии [42, с.15; 49, с.82].

Таблица 3.1.2

**Частота возникновения бронхиальной астмы у детей  
в зависимости от данных социально-гигиенического анамнеза (%)**

| Фактор                        | Градация фактора     | Здоровые (n=56) | Больные бронхиальной астмой |                  |               |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------------------|------------------|---------------|
|                               |                      |                 | 1-группа (n=72)             | 2-группа (n=106) | Всего (n=178) |
| Пассивное курение             | Есть                 | -               | 48,6                        | 40,56            | 43.8          |
|                               | Нет                  | 100             | 50,6                        | 59,4             | 55.8          |
| Жилищно-бытовые условия       | Удовлетворительные   | 98,2            | 97,2                        | 92,4             | 94.34         |
|                               | Неудовлетворительные | 1,78            | 2,77                        | 7,5              | 5.6           |
| Организация отпуска и канікул | В городе             | 75              | 59,7                        | 65,09            | 62.9          |
|                               | За городом           | 23,2            | 40,3                        | 34,9             | 37.06         |

При изучении факторов, усугубляющих действие причинных факторов формирования БА, выявлена взаимосвязь пассивного курения со степенью тяжести заболевания (таблица 3.1.2). Как известно, табачный дым токсически и раздражающе действует на слизистую оболочку дыхательных путей,

угнетает мукоцилиарный клиренс и усиливает бронхообструктивный синдром [37, с.15; 39, с.82].

На респираторный тракт отрицательно воздействует и техногенное загрязнение атмосферы, связанное с выбросом диоксидов серы и азота, аммиака и формальдегида, многочисленных летучих органических соединений различными промышленными предприятиями, автомобильным транспортом.

В сенсбилизации дыхательных путей играет роль загрязнения воздуха жилых помещений химическими, токсическими веществами, плесенью и аэрополлютантами. По данным анамнеза неудовлетворительные условия были выявлены у 5.6% больных детей. Тем не менее, «западный образ жизни» и стремление к комфорту подразумевает наличие герметически закрытых окон, систем кондиционирования воздуха, ковровых покрытий что в свою очередь приводит к повышению влажности, созданию условий для увеличения концентрации домашней пыли и других аллергенов в помещениях. Поэтому большая часть больных БА детей, проживающих в благоустроенных квартирах, чувствовали облегчение своего состояния вне постоянного места проживания.

Факторы, вызывающие обострение БА, представлены в рисунке 2.2.1. Наиболее значимыми триггерами явились контакт с причинно-значимыми аллергенами (95,64%), респираторные инфекции (77,33%). Физическая нагрузка, изменения погоды и метеоситуации провоцировали приступ астмы несколько реже (43,31% и 46,22% соответственно).

Анализ факторов, сенсбилизующих дыхательные пути, у обследованных больных проводился с учетом аллергологического обследования детей методом определения специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови (таблица 3.1.3.).

Наиболее частыми причинами возникновения астмы являлись бытовые (79,78%), пыльцевые (66,29%) и пищевые (77,91%) аллергены. У 26,27% в реализации воспаления в бронхолегочной системе одновременно

участвовали аллергены различных групп, причем у пациентов 1 группы на долю поливалентной аллергии пришлось 31,08%. 6% детей имели лекарственную аллергию, о чем было упомянуто в амбулаторных ребенка.

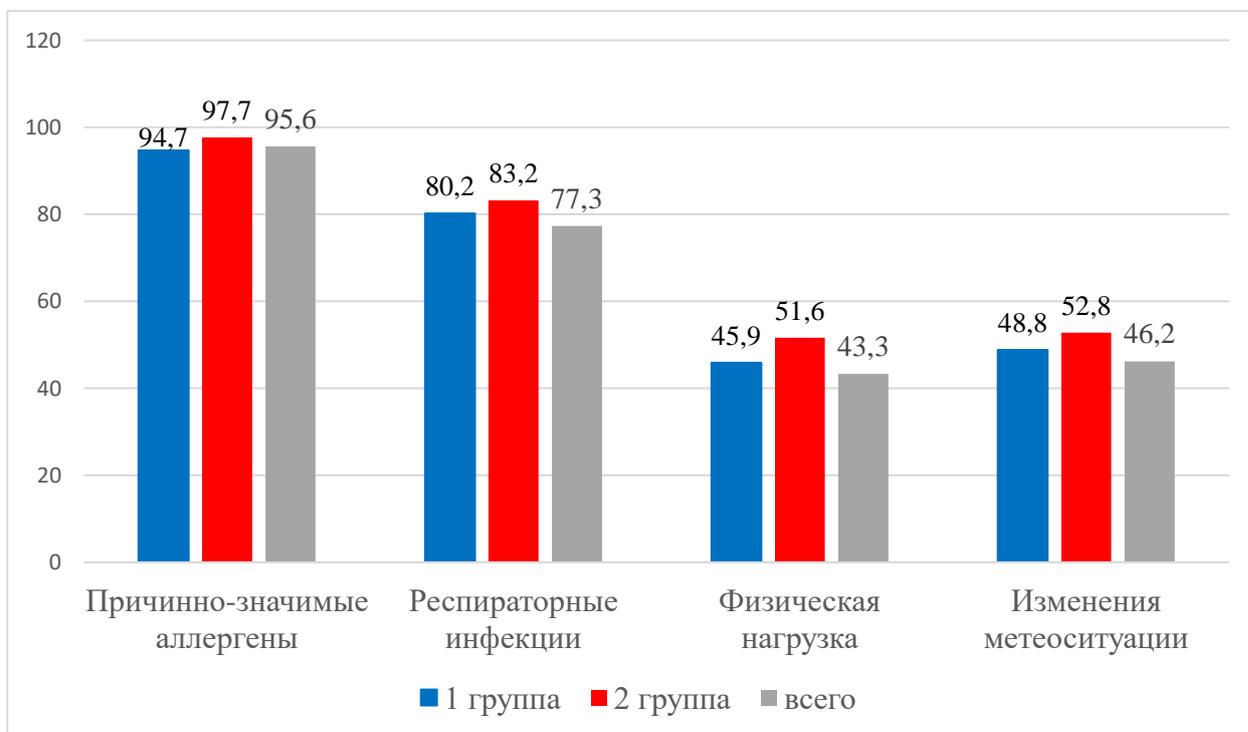


Рисунок 3.1.1. Факторы, вызывающие обострение бронхиальной астмы у детей (%)

Таблица 3.1.3.

**Частота встречаемости сенсibilизирующих  
(причинных) факторов, %**

| Причинные факторы (аллергены) |                 |                  |               |
|-------------------------------|-----------------|------------------|---------------|
|                               | 1-группа (n=72) | 2-группа (n=106) | Всего (n=178) |
| Бытовые                       | 80,72           | 59,88            | 79,78         |
| Эпидермальные                 | 25,30           | 18,60            | 23,47         |
| Пищевые                       | 75,54           | 78,60            | 76,91         |
| Пыльцевые                     | 78,31           | 56,98            | 66,29         |
| Лекарственные                 | 19,28           | 10,47            | 22,47         |
| Грибковые                     | 4,82            | 5,23             | 11,24         |
| Поливалентная аллергия        | 31,08           | 21,74            | 26,27         |

Таким образом, полученные данные о возникновении и развитии бронхиальной астмы подтверждают мультифакториальность этой патологии. Ее формирование происходит на основе взаимодействия эндо- и экзогенных причин. Некоторые факторы являются управляемыми и должны учитываться в практическом здравоохранении при организации мероприятий по профилактике аллергических заболеваний.

### **§ 3.2. Особенности течения коронавирусной инфекции у детей с БА**

По данным Службы Государственного санитарно-эпидемиологического надзора и общественного здоровья МЗ РУз за период с января 2020 года по декабрь 2022 года включительно в Республике Узбекистан официально было зарегистрировано 40 066 детей в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом «COVID-19». Всего за этот же период среди взрослых было зарегистрировано 209 606 случаев, т.е. в 5,2 раза больше по сравнению с детским контингентом<sup>6</sup>.

Как видно из данных рисунка 3.2.1, в 2020 году пик регистрации случаев новой коронавирусной инфекции пришелся на летние месяцы и начало сентября. В 2021 году наибольшее число случаев COVID-19 среди детей регистрировалось также, начиная с июля до октября. В 2022 году отмечался подъем заболеваемости в январе-феврале (продолжение регистрации с 2021 года), затем абсолютное число зарегистрированных случаев COVID-19 у детей было сравнительно меньше, однако пик регистрации также пришелся на летние месяцы. В то же время незначительный подъем заболеваемости отмечался в декабре 2022 года.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что летние месяцы и начало осени является характерным сезонным периодом для COVID-19 среди детского населения. Однако с 2022 года отмечаются подъемы заболеваемости зимой, что возможно объясняется сменой штаммов вируса.

---

<sup>6</sup> Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

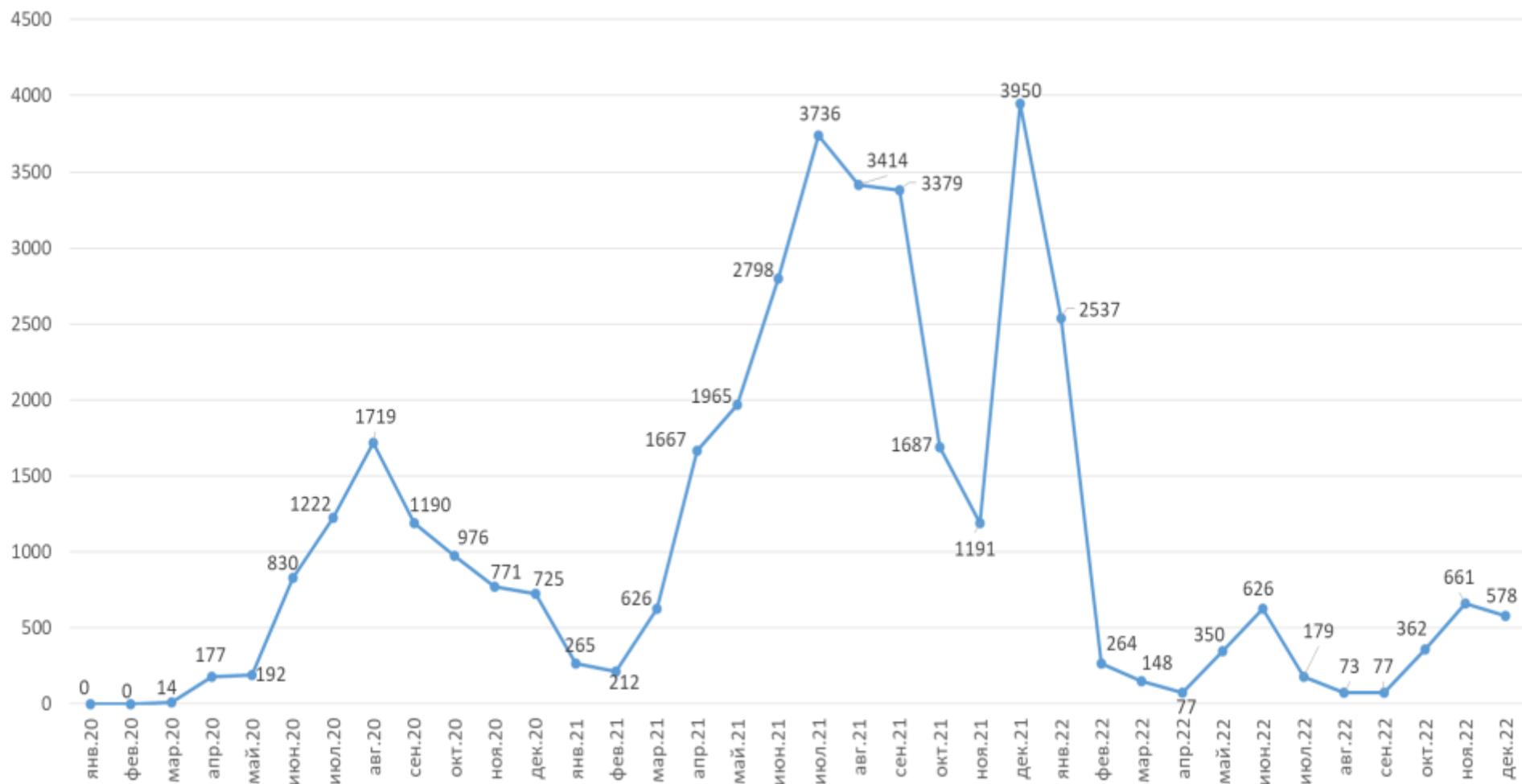


Рисунок 3.2.1. Помесячная динамика регистрации COVID-19 среди детского контингента (2020-2022 гг) в Рес.Уз. (Данные Службы Санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья МЗ РУз).

Нами также было изучено наличие фоновых состояний у обследованных детей. У детей с COVID-19 отмечались следующие фоновые состояния: анемия (41,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (22,6%), сердечно-сосудистые заболевания (17,3%), аллергические заболевания (13,3%), эндокринные заболевания (11,9%), заболевания мочевыводящих путей (7,3%), неврологические заболевания (2,67%).

Нами была проведена оценка проявлений COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт и историй болезни. Всего было изучено 27 историй болезни детей, которые находились на стационарном лечении в детском отделении 1-й Зангиатинской больницы с марта 2020 г. по январь 2021 г. и 45 амбулаторных карт детей в возрасте 7–15 лет с БА перенесших COVID-19. Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей, перенесших COVID-19 и не имевших в анамнезе аллергических заболеваний. Инфекция была подтверждена эпидемиологическим анамнезом, результатами ПЦР-тестирования.

Нами проведена ретроспективная оценка проявлений и влияния COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт, историй болезни, по результатам опроса детей и их родителей. В большинстве случаев коронавирусная инфекция выявлялась при обследовании в связи с контактом в семье (78 %).

Среди детей, принявших участие в исследовании, у 54,2% была легкая форма COVID-19, у 43,1% — средняя, а у 2,8% — тяжелая форма COVID-19 (рисунок 3.2.2.).

Начальные симптомы COVID-19 развивались подостро: у 48,6 % детей с субфебрилитетом и протекали как острые респираторные инфекции.

У обследуемых детей значительно чаще отмечались сухой навязчивый кашель (76,3 %), нарушение носового дыхания (73,6 %) и ринорея (69,3 %) (рисунке 3.2.3.).

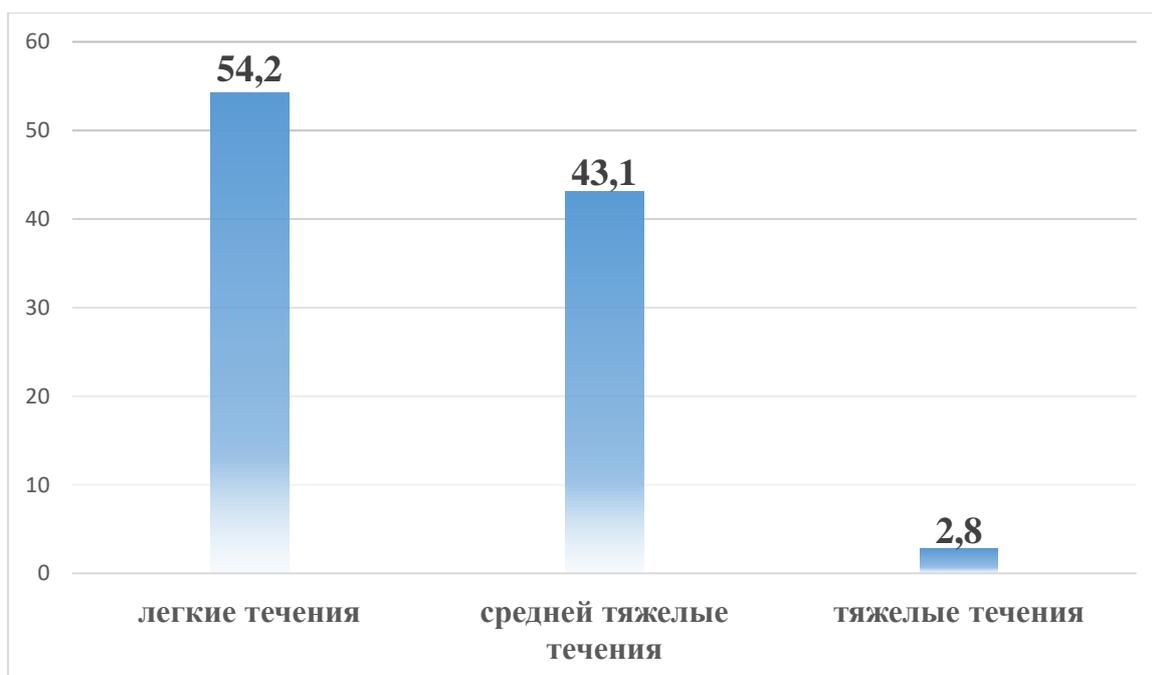


Рисунок 3.2.2. Распределение тяжести COVID-19, n=112

Большая частота указанных симптомов у детей с БА может быть связана с гиперреактивностью дыхательных путей и наличием аллергического ринита (АР) (67 % детей с БА имеют сопутствующий АР). Частым проявлением было слизистое или слизисто-серозное отделяемое из носовых ходов, а также эпизоды чихания (38,6 %).

В группе детей без БА отмечались блокада носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое затяжного течения. Жалобы на anosmia, являющуюся одним из частых признаков у взрослых пациентов с COVID-19, были у около 5% пациентов в обеих группах, что, возможно, связано с возрастными особенностями и ощущениями.

Проявления бронхиальной обструкции в период COVID-19 в виде приступов удушья, одышки, дистанционных хрипов без предшествующего выраженного обострения основного заболевания отмечалось лишь у 17,3 % пациентов, что может свидетельствовать об обострении БА на фоне инфекции SARS-CoV-2. Причиной такого обострения являлось отсутствие контроля и адекватной базисной терапии. Часть симптомов сохранялась

после ликвидации основных проявлений COVID-19, что расценивается как частичный контроль; чаще всего оно наблюдалось у детей со среднетяжелой БА. Полученные нами данные совпадают с опубликованными результатами других исследований из разных стран, свидетельствующих о редком обострении БА на фоне COVID-19.

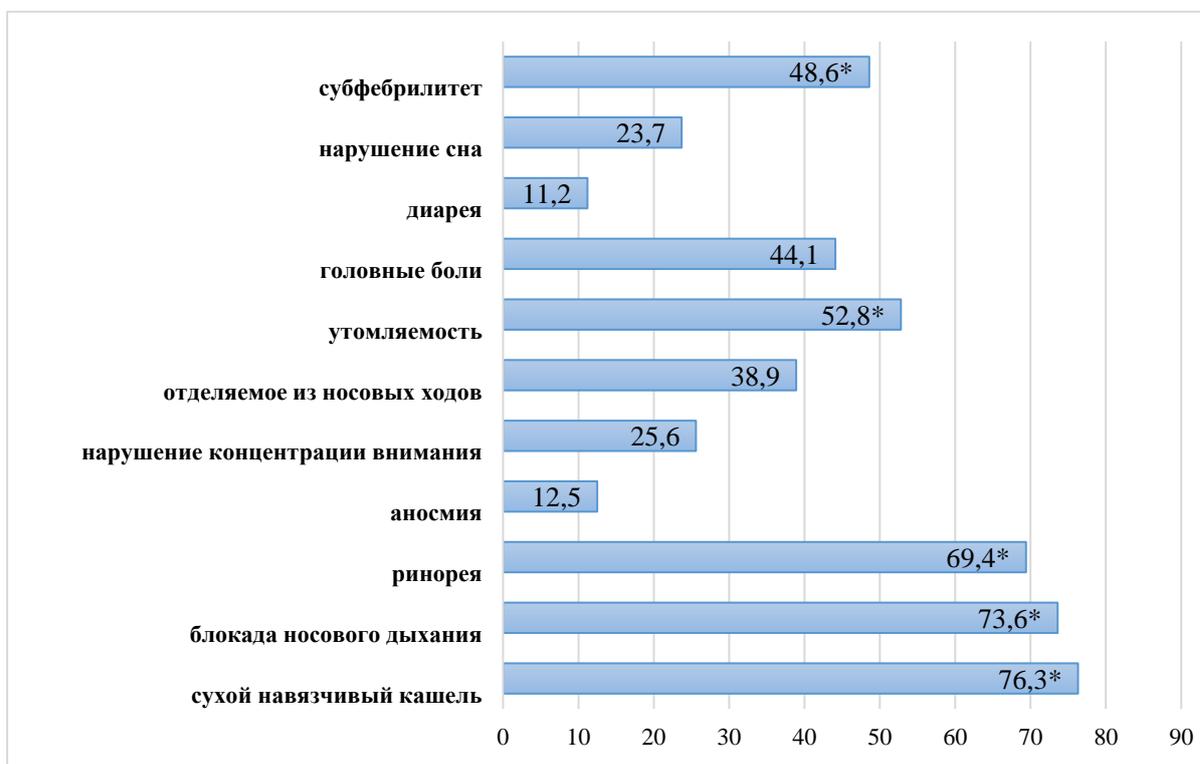


Рисунок 3.2.3. Симптомы COVID-19 у детей с БА (%).

\*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Трудности диагностики COVID-19 у детей с астмой связаны со схожестью клинической картины с респираторными инфекциями различной этиологии. При анализе основных проявлений COVID-19 у детей с БА мы не выявили специфических симптомов.

Тяжелое течение коронавирусной инфекции было отмечено у 2 пациентов с БА средней тяжести, которые не получали базисную терапию на момент заболевания. Тяжесть течения была обусловлена двусторонним поражением легких, дыхательной недостаточностью 0–I степени. Важно отметить, что детям базисная ингаляционная терапия не возобновлялась. У 2 подростков, которым ранее не был выставлен диагноз БА, на основании

клинических проявлений и анамнестических данных был выставлен диагноз БА интермиттирующая форма.

Анализ проведенной терапии у детей с БА показал, что большинство детей получали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), ИГКС курсами по 2–3–6 мес. и короткодействующие бронхолитики по необходимости. При присоединении коронавирусной инфекции 61,3 % находились на терапии АЛТР, 33,4 % получали ИГКС, 5,3 % не получали никакого лечения.

У 18,9 % детей отмечалась цефалгия преимущественно лобно-височной локализации. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептических явлений и умеренно выраженных болей в животе наблюдались у 15,2 %. У трети детей отмечались симптомы астенизации: слабость, эпизоды головокружения, усиливающиеся или возникающие при смене положения тела из горизонтального в вертикальное, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания разной степени выраженности.

Таким образом, полученные в ходе исследования данные подтверждают результаты зарубежных научных работ, свидетельствующих о более мягком течении COVID-19 у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, в том числе бронхиальной астмой. Это может быть связано с особенностями иммунного ответа у данной категории пациентов, включая снижение экспрессии рецепторов ACE2 в дыхательных путях, что потенциально ограничивает проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Особое внимание привлекает тот факт, что у подавляющего большинства пациентов (93,7 %) наблюдалось снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, которое сохранялось на протяжении не менее 3 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции. Это может свидетельствовать о долгосрочных последствиях инфекции для

функционального состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также о необходимости дальнейшего изучения механизмов постковидного синдрома у детей с бронхиальной астмой.

Выявленные изменения подчеркивают важность длительного динамического наблюдения за данной группой пациентов, проведения углубленного обследования, направленного на раннее выявление и коррекцию возможных постковидных осложнений. Кроме того, особое значение приобретает разработка и внедрение индивидуализированных программ реабилитации, включающих как медикаментозные, так и немедикаментозные методы восстановления, направленные на улучшение качества жизни детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19.

### **§ 3.3. Клинико-лабораторная характеристика БА у детей**

Следующим этапом нашего исследования явился анализ клинико-лабораторных показателей. Анализ структуры сопутствующей аллергопатологии показал, что в обеих группах наиболее часто БА сочеталась с аллергическим ринитом (76,4%; 80,2%) (рис. 3.3.1.).

Следует отметить, что у обследованных пациентов часто встречалась сопутствующая патология, способная повлиять на течение БА (таб. 3.3.1.). У 17 (23,6%) детей, которые перенесли короновиральную инфекцию выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы. Данная группа сопутствующей патологии была представлена артериальной гипертензией (АГ). Изучение анамнестических данных этих детей показал, что до перенесения коронавирусной инфекции у них не было симптомов повышения артериального давления.

Нами были обследованы 144 детей в период обострения БА. Оценку симптомов проводили ежедневно рассчитывая клинический индекс (КИ). Критерии клинического индекса были составлены по протоколу Американского торакального общества [128; -С. 185–192] в соответствии с

Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

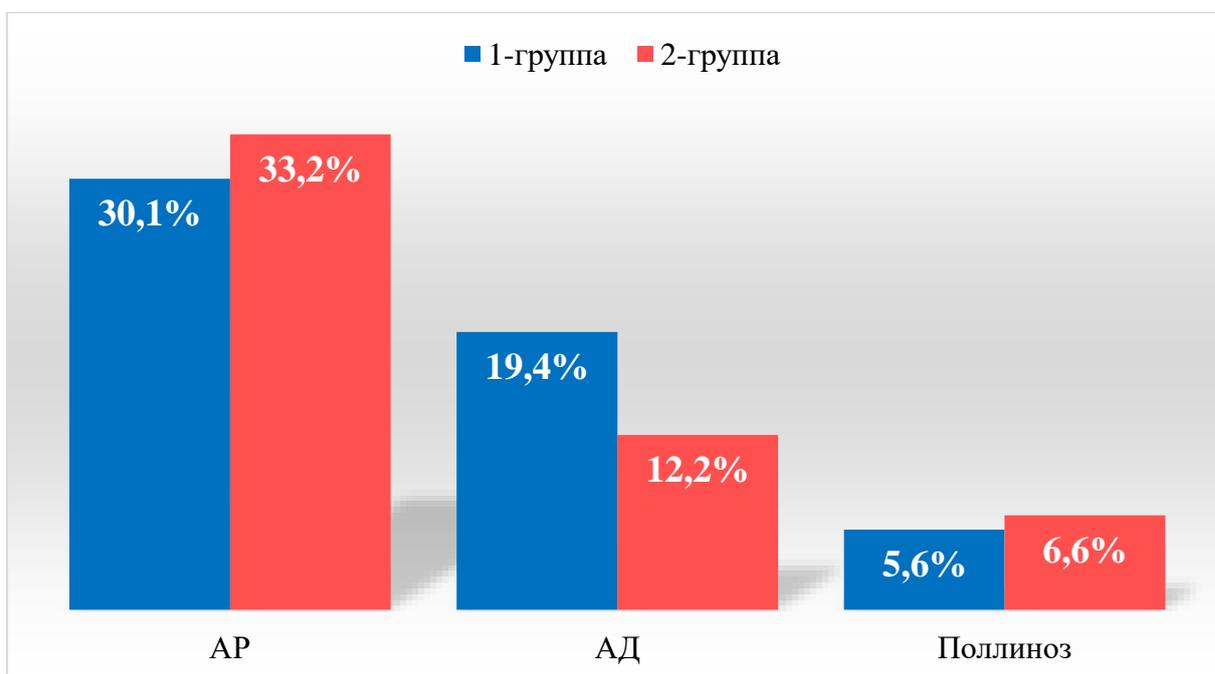


Рисунок 3.3.1. Сопутствующие аллергические заболевания, %

Они включали в себя балльную оценку следующих симптомов бронхиальной астмы: частота дыхания, участие вспомогательной мускулатуры, продолжительность и интенсивность хрипов и кашля, характер дыхания, показатель  $ОФВ_1$  суточную вариабельность бронхиальной проходимости. Отсутствие симптомов оценивали в 0 баллов, умеренно выраженный признак - в 1 балл, максимально выраженный признак - в 3 балла (таб. 3.3.2.).

У всех детей с БА затруднение дыхания возникало в основном в ночное время. Наиболее типичным симптомом в этой стадии являлся приступ удушья, или экспираторного диспноэ, которому чаще всего предшествовали пароксизмы сухого навязчивого кашля.

Необходимо отметить, что у 42% пациентов первой группы в клинической картине превалировал кашель, который длился около 2 месяцев. Затрудненному дыханию иногда предшествовала аура, симптомы которой были весьма разнообразными (заложенность носа или ринорея, слезотечение, потливость, изменение настроения или поведения).

Таблица 3.3.1

**Сопутствующая патология у пациентов, %**

| <b>№</b> | <b>Сопутствующая патология у детей</b> | <b>1-группа</b> | <b>2-группа</b> | <b>P</b> |
|----------|----------------------------------------|-----------------|-----------------|----------|
| 1        | нейроциркуляторная дистония            | 19,2%           | 17,2%           | <0,001   |
| 2        | хронический гастродуоденит             | 16,0%           | 21,1%           | >0,05    |
| 3        | хронический гастрит                    | 8,90%           | 11,7%           | =0,001   |
| 4        | дискинезия желчевыводящих путей        | 11,1%           | 16,5%           | <0,001   |
| 5        | Риносинусит                            | 21,3%           | 17,3%           | <0,001   |
| 6        | Аденоидит                              | 17,7%           | 19,1%           | =0,008   |
| 7        | хронический тонзиллит                  | 19,7%           | 26,5%           | <0,001   |
| 8        | артериальная гипертензия               | 23,6%           | 1,8%            | <0,001   |

Как видно из данных таб.3.3.2., у детей 1-ой группы клинические симптомы были более выражены, чем у детей 2-ой группы ( $p < 0,001$ ).

Во время среднетяжелого и тяжелого приступа больные принимали вынужденное положение. В акте дыхания при этом активно участвовали наружные и внутренние интеркостальные мышцы, что приводило к горизонтальному стоянию ребер и сглаживанию межреберных промежутков. У 2-х пациентов с астматическим статусом отмечалось парадоксальное дыхание за счет диссинхронизации дыхательной мускулатуры.

Таблица 3.3.2.

**Клинические проявления БА (n=144)**

| День наблюдения                          | Клинический индекс (баллы) |                  |
|------------------------------------------|----------------------------|------------------|
|                                          | 1-группа (n=68)            | 2-группа (n=76)  |
| <b>1 день</b>                            | 19,6±0,9                   | 15,6±0,6         |
| <b>3 день</b>                            | 9,7±0,7                    | 8,0±1,2          |
| <b>7 день</b>                            | 8,1±0,9                    | 3,1 ±0,6         |
| <b>14 день &gt;</b>                      | 3,9±0,7                    | 1,5±0,1          |
| <b>21 день</b>                           | 2,7±0,2                    | 1,3±0,1          |
| <b>Продолжительность симптомов (дни)</b> |                            |                  |
| <b>Кашель</b>                            | 9,2±1,0                    | 6,0±0,9          |
| <b>Жесткое дыхание</b>                   | 10,3±0,9                   | 6,4±1,0          |
| <b>Хрипы</b>                             | 8,1±1,1                    | 4,8±0,6          |
| <b>P</b>                                 | <i>&lt;0,001</i>           | <i>&lt;0,001</i> |

На фоне активной терапии в периоде обострения состояние больных постепенно улучшалось, однако продолжительность симптомов заболевания имела значительные различия в зависимости от тяжести приступа. Так, при обострении легкой БА продолжительность кашля составила 3,2±0,8 дней, хрипы в легких выслушивались в течение 3,0±1,0 дней, а жесткое дыхание - 4,0±0,8 дней. В то же время, при тяжелой астме продолжительность этих симптомов составила соответственно 9,2±1,0, 8,1±1,1 и 10,3±0,9 дней.

Кожные покровы на «высоте» приступа были влажными, бледного или бледно-серого цвета, с цианозом носогубного треугольника и/или акроцианозом.

Таким образом, клинические признаки бронхиальной астмы у детей с БА, перенесших коронавирусную инфекцию, были более выраженными по сравнению со 2-й группой, что свидетельствует о возможных деструктивных изменениях в дыхательных путях под воздействием коронавируса.

При физикальном обследовании выявлялся коробочный звук, уменьшение размеров относительной сердечной тупости из-за повышенной воздушности легких, диффузные свистящие и жужжащие хрипы на фоне ослабленного или жесткого дыхания, приглушение сердечных тонов. У одного больного из первой группы, имела место картина «немного легкого», что свидетельствует о развитии астматического статуса. Частота пульса у 31% детей с 1-ой группе было отмечено увеличения на 15-20 ударов в минуту. У 10% детей из 2 – ой группы случаев отмечена брадикардия.

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлялась повышенная прозрачность легочных полей, горизонтальное расположение ребер и расширение межреберных промежутков, низкое стояние диафрагмы.

В ходе исследования сердечно-сосудистой системы, выявлены изменения на ЭКГ в покое. При этом синусовая тахикардия статистически значимо чаще регистрировалась у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (13,2% (10) и 1,8% (1),  $p=0,025$ ). В настоящее время тахикардия у детей рассматривается как одно из наиболее частых проявлений постковидного синдрома, как у взрослых, так и у детей (Захарова И. Н.2022; Johansson M, 2021). Статистически значимых изменений ЭКГ при физической нагрузке нами не выявлено.

Сравнительный анализ результатов клинического исследования крови у пациентов обеих групп не выявил статистически значимых отличий. Однако у 16,6% (n=10) детей после COVID-19 уровень моноцитов был незначительно выше референтных значений, что может свидетельствовать о напряженности иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции, в группе без COVID-19, наоборот, выявляли снижение уровня моноцитов у 7,5% (n=8) детей (Таб. 3.3.3.).

Эозинофилия крови, по данным GINA (2014, 2018, 2024), играет важную роль в фенотипировании БА и является фактором риска будущих

обострений. В контрольной группе пациентов, уровень эозинофилов крови колебался в диапазоне  $1,28 \pm 0,12\%$ . По литературным данным этот размах составляет 1-5% [28, с.88]. У всех пациентов с астмой размах показателя эозинофилов составил от 2 до 10%. У детей 1-ой группы было отмечено увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов. По нашему мнению это связано с сгущением крови у детей, перенесших коронавирусную инфекцию ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.3.3

**Показатели периферической крови у наблюдаемых детей с БА**

| Показатели                 | 1-группа<br>n=72  | 2-группа<br>n =106 | Контроль<br>n = 56 |
|----------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Эритроциты,<br>$10^{12}/л$ | $3,6 \pm 0,053$   | $3,3 \pm 0,095$    | $4,03 \pm 0,03$    |
| Гемоглобин, г/л            | $136,4 \pm 1,2^*$ | $98,2 \pm 1,6$     | $124,4 \pm 1,1$    |
| Цветовой<br>показатель     | $1,01 \pm 0,02^*$ | $0,86 \pm 0,01$    | $0,94 \pm 0,01$    |
| Лейкоциты,<br>$10^9/л$     | $8,8 \pm 0,14$    | $7,6 \pm 0,22$     | $6,68 \pm 0,17$    |
| Лимфоциты                  | $2,56 \pm 0,17$   | $2,82 \pm 0,24^*$  | $2,38 \pm 0,05$    |
| Моноциты                   | $7,2 \pm 0,05$    | $2,8 \pm 0,03$     | $1,28 \pm 0,02$    |
| Эозинофилы                 | $5,7 \pm 0,29^*$  | $6,1 \pm 0,54^*$   | $1,28 \pm 0,12$    |
| СОЭ, мм/ч                  | $13,4 \pm 0,43$   | $10,2 \pm 0,71$    | $5,5 \pm 0,4$      |

*Примечание:  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с показателями у здоровых детей.*

При оценке результатов биохимического анализа крови, было обнаружено, что в группе детей перенесших COVID-19, уровень ферритина более 48 мкг/л был выявлен у 22,3% ( $n=17$ ), что было статистически значимо больше, чем у детей с БА (9,1%,  $n=5$ ), однако, при этом необходимо отметить, что уровень ферритина не превышал возрастные нормативные значения ни в одной из исследуемых групп (Таб. 3.3.4.).

Таблица 3.3.4

**Биохимические показатели крови у наблюдаемых детей, (M±m)**

| Показатели                      | 1-группа<br>n=72 | 2-группа<br>n =106 | Контроль<br>n = 56 |
|---------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| АлАТ, ед/л, м                   | 23,45±0,52       | 22,3±0,48          | 15,2±0,41          |
| АсАТ, ед/л, м                   | 21,5±0,47        | 23,7±0,53          | 17,1±0,39          |
| Общий белок, г/л, м             | 72,5±1,12        | 73,1±1,08          | 68,8±0,95          |
| Общий билирубин,<br>мкмоль/л, м | 11,45±0,36       | 11,17±0,34         | 13,7±0,42          |
| С-реактивный белок,<br>мг/л, м  | 4±0,21           | 3±0,19             | 4,14±0,22          |
| Креатинин, мкмоль/л, м          | 87,2±2,14        | 90,1±2,21          | 78,6±1,98          |
| Глюкоза, ммоль/л, м             | 5,8±0,27         | 5,1±0,24           | 4,83±0,22          |
| Ферритин, нг/мл                 | 47,4±0,43        | 25,2±0,71          | 17,5±0,4           |

*Примечание:  $p < 0,05-0,001$  по сравнению с показателями у здоровых детей.*

Как видно из данных таблице 3.3.4., при оценке уровня АЛТ [23,45 и 22,3  $p=0,005$ ], АСТ [21,5 и 23,7  $p=0,009$ ], С-реактивного белка [4 и 3  $p=0,001$ ], общего белка [11,45 и 11,17  $p=0,121$ ], креатинина [87,2 и 90,1  $p=0,179$ ] статистически значимых различий в группах сравнения не выявлено.

При оценке состояния углеводного обмена среднее значение глюкозы сыворотки крови натощак у детей после COVID-19 составило 5,8 [5,1; 6,2] ммоль/л и было сопоставимо с таковым в группе сравнения – 5,1 [4,2; 5,3] ммоль/л ( $p=0,0001$ ). Нарушение гликемии натощак в исследуемых группах выявлено в единичных случаях (у 3 ребенка первой и 1 детей второй группы). По нашим данным среди детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА не было отмечено проявлений сахарного диабета, несмотря на то, что они долгое время получали ГКС.

К традиционным маркерам, определяемым для диагностики и дифференциальной диагностики аллергических заболеваний и воспалительных процессов, относится уровень общего IgE. Он традиционно определяется у пациентов с БА, однако в последние годы его роль как

предиктора тяжести и обострения заболевания существенно уменьшилось [125, с.1210].

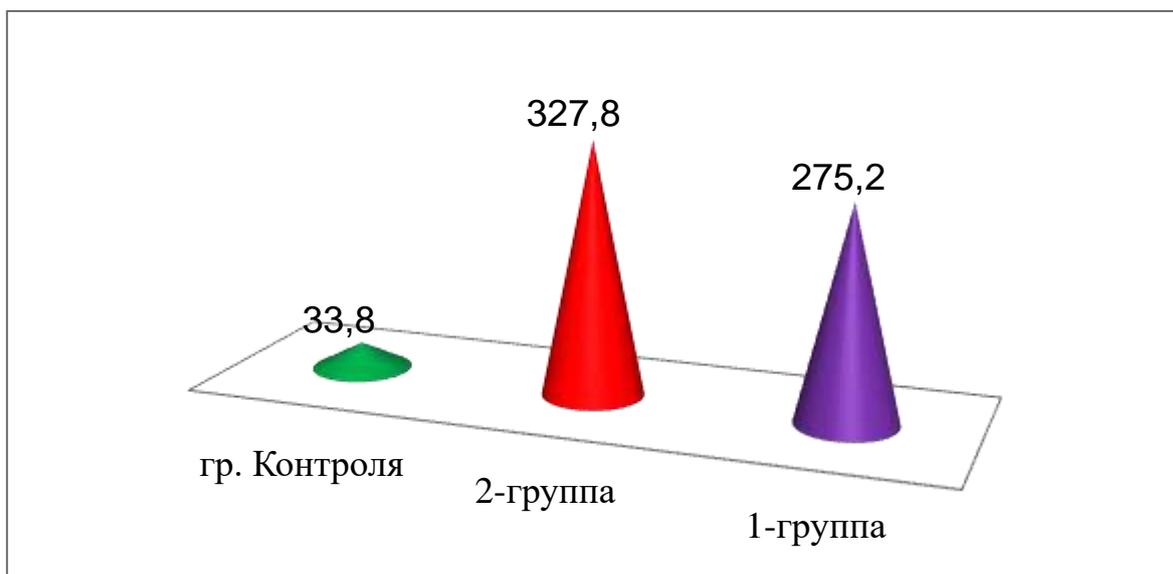


Рисунок 3.3.3. Состояние IgE в сыворотке крови обследованных детей МЕ/мл.

У обследованных нами детей уровень общего IgE был смещен в область высоких значений. Колебания общего IgE в 1-й группе с БА был в диапазоне от 96– 956 МЕ/мл с медианой значения 275,2 МЕ/мл, во 2-й группе был в диапазоне от 106 – 1020 МЕ/мл с медианой значения 327,8 МЕ/мл, т.е. уровень общего IgE не зависел от тяжести БА. Показатель достоверно отличался от группы контроля ( $p = 0,0001$ ), где медиана общего IgE составила 33,8МЕ/мл с размахом 12,1 – 82 МЕ/мл (рис. 3.3.3).

Таким образом, клинические признаки БА были более выражены у детей 1-й группы, что означает наличие деструктивных изменений в дыхательных путях под влиянием короновирусной инфекции. Выявленное нами в ходе исследования увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов у детей 1-й группы свидетельствует о свертывание крови после перенесенной короновирусной инфекции. Признаки тахикардии на ЭКГ были более выражены у больных 1-й группы. Увеличения общего (IgE) не отражает тяжесть течения БА и не зависит от количества обострений у пациентов.

### **§3.4. Особенности клеточного, цитокинового и гуморального иммунитета у детей с бронхиальной астмой перенёсших COVID-19**

Результаты анализа иммунного статуса представлены в таблице 3.4.1. Из данных таблицы видно, что у детей с БА наблюдается значительное ( $p < 0,01$ ) снижение уровня CD3<sup>+</sup>-лимф. до  $46,57 \pm 0,67\%$  по сравнению с КГ. Уровни CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимф. также существенно отличались от нормальных значений, составив  $29,52 \pm 0,5\%$  и  $15,6 \pm 0,47\%$  соответственно. Уровни CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> были ниже, чем в контрольной группе, в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Кроме того, содержание CD20<sup>+</sup>-лимф. было значительно ( $p < 0,001$ ) выше, чем у КГ и составило  $28,7 \pm 0,61\%$ .

По мнению учёных, «...прогрессирующее снижение активности Т-супрессоров создает условия для активации В-клеточной системы иммунитета, что является ключевым этапом в развитии аллергических реакций». Клеточные факторы резистентности, такие как натуральные киллеры с цитопатической активностью, играют важную роль в выполнении иммунных функций. Активация натуральных киллеров происходит при их взаимодействии с антигеном, что приводит к цитотоксическому поражению инфицированных клеток.

Результаты иммунологических исследований детей, больных БА с КП указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,65 раз ( $31,34 \pm 0,77\%$ ) ( $p < 0,001$ ), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4<sup>+</sup> - лимф. в 2,3 раза ( $15,2 \pm 0,67\%$ ) ( $p < 0,001$ ) и CD8<sup>+</sup> - лимф. в 1,7 раз ( $10,42 \pm 0,32\%$ ) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателями БА. Содержание CD20<sup>+</sup> - лимф. у больных с БА с КП было достоверно ( $p < 0,001$ ) выше и составило  $40,7 \pm 1,01\%$ , чем у детей с БА.

Таблица 3.4.1.

## Показатели клеточного иммунитета у детей исследуемых группах, (M±m)

| Показатели                                | Практически здоровые дети (n=20) | I группа БА+COVID-19 (n=65) | II группа БА (n=60) | P      | P <sub>2</sub> |
|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|----------------|
| Лейкоциты, абс.                           | 6677,8±167,9                     | 5815,1±39,93                | 6069,33±41,73       | <0,001 | <0,001         |
| Лимфоциты, %                              | 33,5±0,5                         | 45,18±1,03                  | 37,47±0,89          | <0,01  | <0,01          |
| CD3 <sup>+</sup> -лимф.,%                 | 61,5±2,2                         | 31,34±0,77                  | 46,57±0,67          | <0,05  | <0,001         |
| CD4 <sup>+</sup> -лимф.,%                 | 39,1±2,1                         | 15,25±0,61                  | 29,52±0,5           | <0,05  | <0,001         |
| CD8 <sup>+</sup> -лимф.,%                 | 19,5±1,8                         | 10,4±0,32                   | 15,6±0,47           | >0,05  | <0,05          |
| (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ) ИРИ | 2,0±0,2                          | 1,6±0,11                    | 1,8±0,08            | <0,05  | <0,05          |
| CD16 <sup>+</sup> -лимф.,%                | 10,2±1,3                         | 18,2±0,37                   | 15,75±0,58          | >0,05  | <0,05          |
| CD20 <sup>+</sup> -лимф.,%                | 16,4±0,5                         | 40,69±1,01                  | 28,7±0,61           | <0,05  | <0,001         |
| ФАН, %                                    | 58,5±2,3                         | 24,32±0,79                  | 43,3±0,78           | <0,01  | <0,001         |

*Примечание:* P - достоверность различий показателей между I и II группами больных; P<sub>2</sub> - достоверность различий показателей между II и КГ.

В группе пациентов с БА было зарегистрировано значительное ↑ относительного числа CD16<sup>+</sup> лимфоцитов по сравнению с КГ, составившее 15,75±0,58% (p<0,01). Анализ ФАН у пациентов с БА по сравнению с КГ, составившее 43,3±0,78% (p<0,01).

Результаты иммунологических исследований детей, больных БА+ COVID-19 указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,65 раз (31,34±0,77%) (p<0,001), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4<sup>+</sup> - лимф. в 2,3 раза (15,2±0,67%) (p<0,001) и CD8<sup>+</sup> - лимф. в 1,7 раз (10,42±0,32%) (p<0,001) по сравнению с показателями БА. Содержание CD20<sup>+</sup> - лимф. у больных БА+ COVID-19 было достоверно (p<0,001) выше и составило 40,7±1,01%, чем у детей с БА.

Судя по всему, постепенное снижение активности Т-супрессоров способствует активации В-системы иммунитета, что представляет собой ключевой этап в развитии аллергических реакций. Анализ показателей фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных с БА+COVID-19, показал достоверное ФАН до 24,32±0,79 мг/%, что в 2 раза ↓ чем у детей с БА (p<0,001).

Результаты исследования гуморального иммунитета у больных представлены в таблице 3.4.2. У детей, больных БА концентрация IgA ↓ до 94,4±1,89 мг/% и IgG до 792,23±9,02 мг/%, а содержание IgM ↑ до 120,43±2,39 мг/% (в КГ= 107,9±3,6 мг/%; 938,3±17,6мг/% и 90,7±2,8 мг/% соответственно) (p<0,001).

При БА+COVID-19 выявлялись наиболее выраженные изменения со стороны изучаемых показателей, а именно: уровень IgA снизился до 72,7±1,85мг/% и IgG до 613,63±4,74 мг/%, а содержание IgM повышалась до 150,37±2,3 мг/%.

Таблица 3.4.2.

**Состояние гуморального иммунитета у детей в исследуемых группах  
(M±m)**

| Показатели | Практически здоровые дети (n=20) | I группа БА+COVID-19 (n=65) | II группа БА (n=60) | P      | P <sub>2</sub> |
|------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------|----------------|
| IgG, мг/%  | 938,3±17,6                       | 613,63±4,74                 | 792,23±9,02         | <0,001 | <0,001         |
| IgA, мг/%  | 107,9±3,6                        | 72,7±1,85                   | 94,4±1,89           | <0,01  | <0,001         |
| IgM, мг/%  | 90,7±2,8                         | 150,37±2,3                  | 120,43±2,39         | <0,001 | <0,001         |
| IgE, мг/%  | 52,6±0,9                         | 312,15±3,17                 | 213,43±5,12         | <0,001 | <0,001         |

*Примечание: P - достоверность различий между I и II гр. б-х; P<sub>2</sub> - достоверность различий между II и КГ.*

Результаты анализа цитокинового статуса представлены в таблице 3.4.3. Из таблицы видно, что у детей с БА уровень продукции ИЛ-4 значительно увеличивается ( $p < 0,01$ ) и составляет  $21,3 \pm 0,34$  нг/мл по сравнению со КГ. У пациентов с БА+COVID-19 уровень ИЛ-4 достигает  $38,62 \pm 1,07$  нг/мл. Наблюдается закономерное увеличение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 во всех исследованных группах, однако наиболее выраженное увеличение отмечается у пациентов с БА+COVID-19 превышая норму в 8,4 раза. ИЛ-8, также являющийся сильным медиатором воспаления, он относится к группе хемокинов. Под влиянием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (TNF), происходит синтез ИЛ-8. Этот цитокин играет важную роль в создании градиента, необходимого для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. ИЛ-8 является значимым медиатором воспалительных процессов в легких. В ходе исследования уровня ИЛ-8 у детей с БА было выявлено его значительное  $\uparrow$  ( $p < 0,001$ ) до  $89,54 \pm 2,45$  нг/мл по сравнению с КГ. У пациентов с БА+COVID-19 уровень ИЛ-8  $\uparrow$  до  $112,5 \pm 2,77$  нг/мл. Наблюдается закономерное  $\uparrow$  противовоспалительного цитокина ИЛ-8 во всех

исследованных группах, однако наиболее выражено оно у пациентов с БА+COVID-19, превышая норму в 5,6 раз.

**Таблица 3.2.3.**

**Содержание цитокинов у детей в исследуемых группах, (M±m)**

| Показатели     | Практически здоровые дети (n=20) | БА+COVID-19 (n=65) | БА (n=60)  | P      | P <sub>2</sub> |
|----------------|----------------------------------|--------------------|------------|--------|----------------|
| TNFα (пг/мл)   | 28,4±1,5                         | 104,72±2,04        | 62,5±1,16  | <0,01  | <0,001         |
| IL – 4 (пг/мл) | 4,6±0,6                          | 38,62±1,07         | 21,3±0,34  | >0,05  | <0,001         |
| IFNγ (пг/мл)   | 34,3±2,7                         | 10,5±0,53          | 21,64±0,63 | >0,05  | <0,01          |
| IL – 8 (пг/мл) | 19,2±2,4                         | 112,5±2,77         | 89,54±2,45 | <0,001 | <0,001         |

*Примечание:* P - достоверность различий между I и II гр. б-х; P<sub>2</sub> - достоверность различий между II и КГ.

Одним из основных механизмов защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций является его собственная система интерферонов. Большинство патогенных микроорганизмов способны вызывать выработку интерферонов. Вскоре после первых циклов размножения возбудителя в клетках активируется экспрессия множества генов интерферона, что приводит к образованию как сывороточного интерферона, так и активированных лейкоцитов, способствующих его продукции, в крови.

В ходе наших исследований, направленных на изучение уровня интерферона-γ у обследованных пациентов, был выявлен значительный дефицит его содержания. У детей с БА средний уровень сывороточного IFNγ составил 21,64±0,63 нг/мл (p<0,05), в то время как у детей с БА+COVID-19 этот показатель оказался равным 10,5±0,53 нг/мл. Эти значения оказались в 1,6-1,8-2,2 раза ↓, чем у КГ (p во всех случаях от <0,01 до <0,001). Наиболее

выраженное снижение наблюдалось у пациентов с БА+COVID-19. Снижение продукции IFN $\gamma$ , вероятно, способствует длительному рецидивирующему течению заболевания.

В нашем исследовании было выявлено, что увеличение концентрации IL-4 на фоне устойчивого снижения уровней IFN $\gamma$  свидетельствует о доминировании Th2-типа иммунного ответа. Это может косвенно указывать на наличие иммунопатологических изменений, которые приводят к нарушению дифференцировки Т-хелперов и развитию иммуносупрессии. В наших исследованиях уровень TNF $\alpha$  у детей с БА+COVID-19 был значительно  $\uparrow$ , составив  $104,7 \pm 2,04$  нг/мл, что в 3,8 раза выше, чем в КГ ( $P < 0,001$ ). У пациентов с БА уровень TNF $\alpha$  составил  $62,5 \pm 1,16$  нг/мл по сравнению с  $28,4 \pm 1,5$  нг/мл в КГ ( $P < 0,001$ ), что указывает на  $\uparrow$  активности макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

#### **ГЛАВА IV. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

Для мониторинга эффективности проводимого лечения в целях профилактики обострений и предупреждения прогрессирования заболевания очень важным является своевременное выявление изменений проходимости бронхов с использованием современных методов диагностики. Многообразие имеющейся аппаратуры для исследования параметров внешнего дыхания ставит перед специалистами вопрос выбора качественных, отвечающих современным стандартам и надежных в эксплуатации приборов. Для врачей, работающих с детьми, к этим требованиям добавляется еще учет возрастных особенностей их пациентов. На сегодняшний день методом исследования, который отвечает всем этим требованиям относится бодиплетизмография.

##### **§ 4.1. Характеристика результатов спирометрического исследования у детей в обследуемых группах**

Для оценки функции внешнего дыхания всем детям в исследуемых группах была проведена компьютерная спирография (табл. 4.1.1.).

Как видно из данных табл. 4.1.1., наиболее выраженные спирометрические отклонения выявлены у детей I группы. Показатель ФЖЕЛ в этой группе составил  $62,8 \pm 0,82\%$ , что в 1,63 раза ниже, чем в группе контроля ( $102,8 \pm 2,4\%$ ) и в 1,18 раза меньше, чем во 2-й группе ( $74,12 \pm 1,8\%$ ). Показатели ОФВ1 у детей в группе с БА + COVID-19 составили  $63,1 \pm 0,9\%$ , что в 1,6 раз ниже чем в КГ ( $101,5 \pm 3,1\%$ ) и 1,2 раз ниже чем в группа БА ( $73,7 \pm 1,3\%$ ). Индекс Тиффно в 1-й группе составил  $68,75 \pm 1,8\%$ , что в 1,3 раз ниже чем в КГ ( $87,4 \pm 3,2\%$ ), а у детей с БА этот показатель составил  $77,4 \pm 1,2\%$ .

Исследование спирометрических показателей в бронхах крупного, среднего и мелкого калибра (МОС 25,50,75), наиболее выраженные изменения были выявлены в бронхах среднего калибра. МОС 50 у детей в первой группе составила  $44,5 \pm 0,86\%$ , что в 2,1 раза ниже, чем в КГ ( $93,74 \pm 1,7\%$ ), а у детей во второй группе показатели МОС50  $51,45 \pm 2,1\%$ .

**Таблица 4.1.1.**

**Результаты ФВД у детей обследуемых групп, (M±m)**

| №  | Показатели                      | Практически здоровые дети<br>n=56 | I группа<br>n=72 | II группа<br>n=106 | P        |
|----|---------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------------------|----------|
| 1. | ФЖЕЛ                            | $102,8 \pm 2,4$                   | $62,8 \pm 0,82$  | $74,12 \pm 1,8$    | $>0,05$  |
| 2. | ОФВ1                            | $101,5 \pm 3,1$                   | $63,1 \pm 0,9$   | $73,7 \pm 1,3$     | $<0,05$  |
| 3. | ОФВ1/<br>ЖЕЛ (индекс<br>Тиффно) | $87,4 \pm 3,2$                    | $68,75 \pm 0,8$  | $77,4 \pm 1,2$     | $<0,05$  |
| 4. | МОС25                           | $87,12 \pm 2,1$                   | $61,27 \pm 1,1$  | $57,6 \pm 0,9$     | $<0,05$  |
| 5. | МОС50                           | $93,74 \pm 1,7$                   | $44,5 \pm 0,86$  | $51,45 \pm 2,1$    | $<0,001$ |
| 6. | МОС75                           | $106,67 \pm 3,2$                  | $67,2 \pm 1,7$   | $63,1 \pm 1,27$    | $<0,05$  |

**Примечание:** *P* - достоверность различий между I и II гр.

На основании полученных данных мы установили, что у детей 2-й группе 83 (78,3%) превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции легких, а у детей 1-й группе 42 (58,3%), рестриктивный тип нарушения вентиляции легких в 1-й группе составил 21 (29,2%), а во 2-й – 16 (15,1%), также во всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: 9 (12,5%) и 7 (6,6%) (рис 4.1.1).

Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у всех детей. Наиболее выраженные нарушения и более выраженное снижение МОС25 отмечались у детей 1-й группы, что свидетельствует о проксимальном типе обструкции. Спирометрические исследования показывают снижение как объемных, так и скоростных параметров.

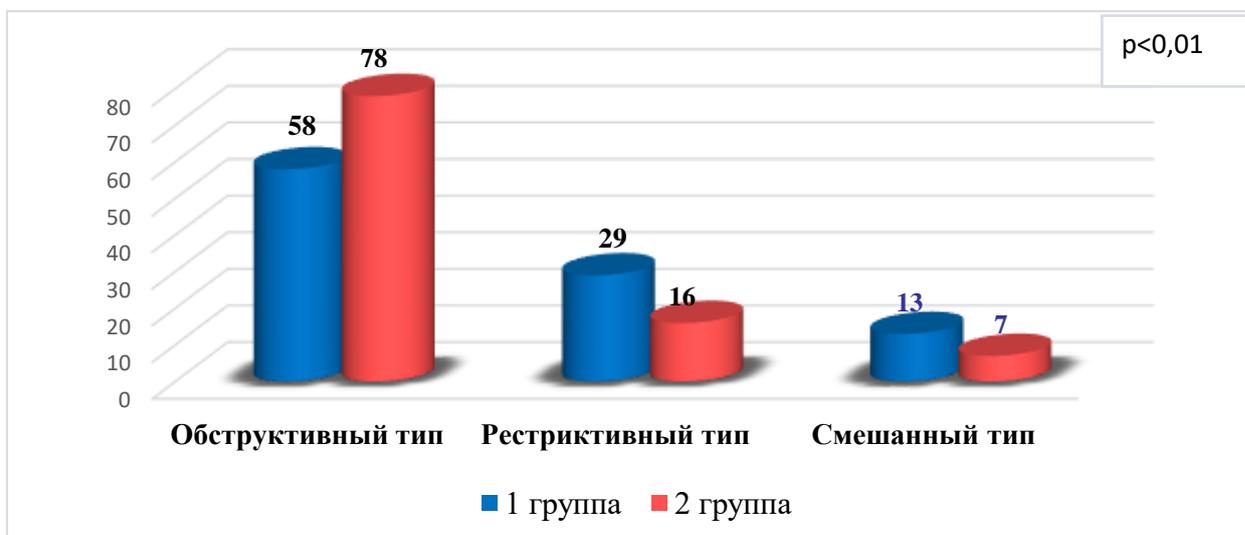


Рисунок 4.1.1. Спирометрические показатели больных исследуемых групп, (%)

Наши исследования функции внешнего дыхания выявили изменения легочной вентиляции, связанные с различными стадиями обострения бронхиальной астмы (таблица 4.1.2). Во время обострения заболевания наблюдаются обструктивные нарушения, которые проявляются в снижении форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1) ( $57,3 \pm 1,8$ ;  $68,4 \pm 1,9$ ) и пиковой скорости выдоха ( $68,1 \pm 1,4$ ;  $77,8 \pm 2,8$ ). Также зафиксировано

снижение максимальных объемных скоростей выдоха на всех уровнях респираторного тракта. Наибольшие нарушения были замечены в бронхах мелкого калибра, что проявляется в снижении отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) ( $62,1 \pm 1,7$ ;  $69,4 \pm 2,2\%$ ).

Степень изменения параметров легочной функции детей 1-й группы зависела от тяжести клинических проявлений при обострении бронхиальной астмы (табл. 4.1.3). Наименьшие отклонения показателей легочной вентиляции были зафиксированы при легкой форме БА, когда форсированная жизненная емкость легких составила  $73,5 \pm 2,8\%$ , ОФВ1 —  $71,2 \pm 3,1\%$ , пиковая скорость выдоха —  $91,5 \pm 4,2\%$ , а объемные скорости форсированного выдоха на различных уровнях респираторного тракта (ОФВ1/ФЖЕЛ) варьировали от  $62,4\%$  до  $68,8\%$ .

Таблица 4.1.2.

## Показатели функции внешнего дыхания в различные периоды бронхиальной астмы

| № | Параметр     | Контроль<br>(n=56) | 1 группа             |                     | 2 группа             |                    | P <sub>1</sub> | P <sub>2</sub> |
|---|--------------|--------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------|----------------|
|   |              |                    | Обострение<br>(n=98) | Ремиссия<br>(n=106) | Обострение<br>(n=65) | Ремиссия<br>(n=72) |                |                |
| 1 | ЖЕЛ, %       | 99,8±2,1           | 77,0±1,5* **         | 82,6±1,8            | 62,9±1,7* **         | 74,3±1,4           | <0,01          | <0,01          |
| 2 | ФЖЕЛ, %      | 102,8±2,4          | 62,2±1,8* **         | 87,5±1,9*           | 55,3±1,6* **         | 72,9±1,7*          | <0,001         | <0,01          |
| 3 | ОФВ1, %      | 101,5±3,1          | 68,4±1,9* **         | 78,6±2,1 *          | 57,3±1,8* **         | 72,6±1,8 *         | <0,001         | <0,001         |
| 4 | ОФВ1/ФЖЕЛ, % | 87,4±3,2           | 69,4±2,2* **         | 85,6±3,1            | 62,1±1,7* **         | 75,4±2,3           | <0,001         | <0,01          |
| 5 | ПСВ1,%       | 98,4±2,8           | 77,8±2,8* **         | 93,7±2,9            | 68,1±1,4* **         | 91,3±2,7           | <0,001         | <0,01          |
| 6 | ЧД, дв/мин.  | 21,2±1,1           | 28,5±1,1*            | 18,0±0,6            | 29,1±1,2*            | 17,0±0,6           | <0,01          | <0,05          |

\* - достоверность различий с контролем (p&lt;0,05);

\*\* - достоверность различий с периодом ремиссии (p&lt;0,05)

При обострение средней тяжести болезни наблюдались выраженные обструктивные расстройства, проявляющиеся снижением форсированной жизненной емкости легких ( $65,6 \pm 3,1\%$ ), ОФВ1 ( $67,6 \pm 2,7\%$ ) и нарушением бронхиальной проходимости в периферических отделах дыхательной системы.

Таблица 4.1.3.

**Показатели функции внешнего дыхания  
в зависимости от тяжести приступа бронхиальной астмы у детей  
перенесших COVID-19**

| Параметр        | Степень тяжести приступа бронхиальной астмы |                         |                     |
|-----------------|---------------------------------------------|-------------------------|---------------------|
|                 | Легкий<br>(n=23)                            | Среднетяжелый<br>(n=37) | Тяжелый<br>(n=12)   |
| ЖЕЛ, %          | $82,1 \pm 2,4$                              | $72,4 \pm 2,3$          | $65,6 \pm 2,3^*$    |
| ФЖЕЛ, %         | $73,5 \pm 2,8$                              | $65,6 \pm 3,1^*$        | $60,4 \pm 2,3^*$    |
| ОФВ1, %         | $71,2 \pm 3,1$                              | $67,6 \pm 2,7^*$        | $59,8 \pm 2,5^* **$ |
| ПСВ, %          | $81,5 \pm 4,2$                              | $67,1 \pm 3,0$          | $63,3 \pm 3,4^*$    |
| ОФВ1/ФЖЕЛ,<br>% | $68,8 \pm 3,3$                              | $68,5 \pm 3,6$          | $56,3 \pm 4,8$      |
| ЧД, дв/мин.     | $19,7 \pm 2,2$                              | $22,4 \pm 1,5$          | $25,4 \pm 1,2^*$    |

\* - достоверность различий с легким приступом ( $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность различий со среднетяжелым приступом ( $p < 0,05$ )

Тяжелый приступ сопровождался тахипноэ ( $25,4 \pm 1,2$  дыхательных движений в минуту) и резким ухудшением бронхиальной проходимости, что подтверждается показателями форсированной жизненной емкости легких ( $60,4 \pm 2,3\%$ ) и ОФВ1 ( $59,8 \pm 2,5\%$ ). В этой группе также было отмечено снижение жизненной емкости легких ( $75,6 \pm 2,3\%$ ). Эти данные свидетельствуют о развитии диффузного и генерализованного бронхоспазма во время обострения БА.

Нами также были изучены показатели функции внешнего дыхания детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией (табл. 4.1.4.).

Таблица 4.1.4

**Показатели функции внешнего дыхания в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы**

| Параметр        | Степень тяжести приступа бронхиальной астмы |                         |                   |
|-----------------|---------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
|                 | Легкий<br>(n=23)                            | Среднетяжелый<br>(n=37) | Тяжелый<br>(n=12) |
| ЖЕЛ, %          | 92,0±2,5                                    | 87,6±3,0                | 80,8±3,9*         |
| ФЖЕЛ, %         | 80,1 ±2,4                                   | 73,9±3,4*               | 65,3±2,7**        |
| ОФВ1, %         | 85,9±2,6                                    | 81,8±3,2*               | 68,0±4,6***       |
| ПСВ, %          | 97,8±4,2                                    | 87,8±4,5                | 74,3±2,2***       |
| ОФВ1/ФЖЕЛ,<br>% | 72,5±3,9                                    | 65,7±5,3                | 63,3±5,1          |
| ЧД, дв/мин.     | 19,5±0,4                                    | 20,6±1,4                | 20,1±1,1          |

\* - достоверность различий с контролем (p<0,05);

\*\* - достоверность различий с легкой БА (p<0,05);

\*\*\* - достоверность различий со среднетяжелой БА (p<0,05)

Как видно из данных табл. 4.1.4, у детей группы сравнения нарушения вентиляции при легкой БА практически отсутствовали. Ремиссия среднетяжелой БА характеризовалась незначительными нарушениями, обусловленными уменьшением ФЖЕЛ (73,9±3,4%) и ОФВ1 (81,8±3,2%). Наиболее серьезные нарушения респираторной функции зафиксированы в ремиссию тяжелой астмы. О пролонгированной дисфункции свидетельствовало стойкое снижение жизненной емкости легких (80,8±3,9%) и бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ=65,3±2,7%, ОФВ1=68,0±4,6%).

У детей, которые в течение нескольких лет страдают БА, наблюдалось более значительное снижение объемных и скоростных показателей (табл. 4.1.5), что может указывать на ремоделирование стенок бронхов и легочной

паренхимы вследствие частых рецидивов и продолжительного течения болезни.

Таблица 4.1.5.

**Показатели функции внешнего дыхания в периоде обострения  
в зависимости от давности бронхиальной астмы**

| Параметр           | 1-группа              |                       | 2-группа              |                      |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
|                    | Менее 5 лет<br>(n=34) | Более 5 лет<br>(n=27) | Менее 5 лет<br>(n=12) | Более 5 лет<br>(n=9) |
| <b>ЖЕЛ, %</b>      | 77,1 ±2,4             | 69,1 ±2,3*            | 82,1 ±2,4             | 73,7±2,3             |
| <b>ФЖЕЛ, %</b>     | 65,1±3,2              | 59,2±2,3              | 66,6±2,4              | 60,5±3,1             |
| <b>ОФВ1, %</b>     | 69,1 ±2,8             | 59,5±2,5              | 60,1 ±2,6             | 60,1 ±2,7*           |
| <b>ПСВ, %</b>      | 74,6±4,3              | 57,9±3,7              | 68,7±3,7              | 68,4±4,2             |
| <b>ЧД, дв/мнн.</b> | 18,6±0,6              | 22,7±1,3              | 18,1±1,0              | 21,2±1,6             |

\* - достоверность различий с показателями детей, болеющих менее 5 лет (p<0,05)

У пациентов с единичным приступом наблюдалось лишь учащение дыхания. Тогда как, у детей с затяжным приступом или серией приступов было зафиксировано брадипноэ. Это может свидетельствовать о том, что больные с выраженной и продолжительной обструкцией, вероятно, адаптируются к сниженным вентиляционным возможностям, перестраивая свой дыхательный паттерн для достижения максимальной экономичности и эффективности в отношении газообмена и работы дыхательной системы.

Повышение бронхиального сопротивления и, как следствие, увеличение динамической работы дыхания побуждает пациентов дышать глубже и реже. Этот процесс, вероятно, поддерживается увеличением растяжимости легочной ткани и расширением «мертвого пространства».

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдается респираторная дисфункция, проявляющаяся обструктивными нарушениями, которые сохраняются даже в период ремиссии. Это свидетельствует о длительном персистирующем

воспалительном процессе в бронхолегочной системе. Развитие тяжелой бронхиальной обструкции приводит к значительному снижению резервных и предельных возможностей дыхательного аппарата, что подтверждается уменьшением жизненной емкости легких на одну треть.

#### **§ 4.2. Характеристика результатов бодиплетизмографии у детей в с БА**

Одной из задач нашего исследования было проведение бодиплетизмографического анализа. Согласно полученным данным, наиболее выраженные изменения наблюдались в параметре бронхиального сопротивления на выдохе, повышение которого зафиксировано у 25 детей (36,7%). Также было отмечено увеличение общего бронхиального сопротивления у 15 пациентов (22,1%) и сопротивления на вдохе — у 9 детей (13,2%) (табл. 4.2.1).

По результатам бодиплетизмографии в группе пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) зафиксировано в 8 случаях (10,2%). Высокие значения остаточного объема легких (ООЛ) и связанные с этим изменения в структуре ОЕЛ выявлены у 8 детей (10,2%). Повышение соотношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 7 пациентов (9,0%).

Анализ показателей бодиплетизмографии выявил значительные различия между детьми с бронхиальной астмой (основная группа) и здоровыми детьми (контрольная группа), что свидетельствует о нарушении легочной функции и повышенном сопротивлении дыхательных путей у пациентов с БА.

Таблица 4.2.1.

#### **Показатели бодиплетизмографии у детей с БА**

| Показатели                     | БА,<br>n = 78        | Контрольная группа,<br>n = 32 | Значимость<br>различий |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------------|------------------------|
| СОС <sub>25-75</sub> , % долж. | 74,6 [61,7; 87]      | 89,4 [82,2; 96,8]             | P1-2<0,001             |
| ОЕЛ, % долж.                   | 113,1 [103,9; 121,0] | 101,0 [95,0; 107,7]           | P1-2<0,001             |
| ООЛ, % долж.                   | 119,6 [102,5; 137]   | 98,1 [87,8; 110]              | P1-2<0,001             |
| ООЛ/ОЕЛ, % долж.               | 110,5 [97,7; 121,0]  | 94,1 [87,1; 105,0]            | P1-2<0,001             |
| ВГО, % долж.                   | 104,7 [93,4; 117]    | 89,4 [83; 103,6]              | P1-2<0,001             |
| Катеоб <sub>ш.</sub> , кПа-с/л | 0,31 [0,22; 0,37]    | 0,16 [0,12; 0,20]             | P1-2<0,001             |
| Raw, кПа-с/л                   | 0,34 [0,25; 0,41]    | 0,2 [0,15; 0,24]              | P1-2<0,001             |
| Zrs5, % долж.                  | 138,5 [113,0; 167,0] | 106,4 [97,2; 122,0]           | P1-2<0,001             |
| Rrs5, % долж.                  | 131,0 [106,0; 169,0] | 102,0 [87,1; 112,0]           | P1-2<0,001             |
| Rrs20, % долж.                 | 94,1 [76,5; 124,9]   | 94,5 [73,3; 99,0]             | P1-2=0,040             |
| Delta(Rrs %Rrs20),<br>%        | 27,7 [18,6; 37,4]    | 13,9 [9,4; 19,0]              | P1-2<0,001             |
| Delta(Rrs5-Rrs20),<br>кПа-с/л  | 0,10 [0,07; 0,14]    | 0,04 [0,03; 0,06]             | P1-2<0,001             |
| DXrs5, кПа-с/л                 | 0,15 [0,06;0,21]     | 0,04 [0,02; 0,05]             | P1-2<0,001             |
| deltaXrs5, кПа-с/л             | 0,14 [0,05;0,26]     | 0,09 [0,07; 0,12]             | P1-2<0,001             |
| АХ, кПа/л                      | 0,41 [0,27;0,52]     | 0,18 [0,15; 0,21]             | P1-2<0,001             |
| fres, Гц                       | 19,0 [12,0;28,0]     | 9,0 [7,0; 11,0]               | P1-2<0,001             |
| Со5                            | 0,70 [0,62;0,80]     | 0,72 [0,67; 0,79]             | P1-2=0,890             |

- достоверность различий с показателями (p<0,001)

Результаты бодиплетизмографии у детей с бронхиальной астмой (БА) демонстрируют значительные отклонения от нормы, что свидетельствует о выраженных изменениях в функции легких. У пациентов с БА отмечается

снижение средней объемной скорости на уровне мелких бронхов, что указывает на нарушение проходимости дыхательных путей. Это подтверждается увеличением общего и остаточного объема легких, а также их соотношения, что свидетельствует о развитии гиперинфляции – патологического состояния, при котором в легких задерживается избыточное количество воздуха.

Снижение средней объемной скорости на уровне малых бронхов (СОС25-75) В группе с БА: 74,6% от должного, в контрольной группе: 89,4% от должного. Это свидетельствует о нарушении проходимости мелких дыхательных путей, что характерно для обструктивных заболеваний, таких как БА.

Увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ): ОЕЛ в группе с БА: 113,1% (против 101,0% в контроле,  $P < 0,001$ ). ООЛ в группе с БА: 119,6% (против 98,1% в контроле,  $P < 0,001$ ). Повышение этих показателей свидетельствует о гиперинфляции легких, что является следствием хронической обструкции дыхательных путей и характерно для БА. Повышение отношения остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) 110,5% в группе БА против 94,1% в контроле ( $P < 0,001$ ). Это указывает на повышенную воздушную ловушку и развитие гиперинфляции, что характерно для пациентов с длительным воспалением в дыхательных путях. Увеличение внутригрудного объема (ВГО) 104,7% у детей с БА против 89,4% в контроле ( $P < 0,001$ ). Это подтверждает нарушение бронхиальной проходимости и тенденцию к задержке воздуха в легких.

Увеличение сопротивления дыхательных путей ( $R_{aw}$ ,  $R_{rs5}$ ,  $Z_{rs5}$ ,  $A_X$ )  $R_{aw}$  (аэродинамическое сопротивление): 0,34 кПа·с/л у детей с БА против 0,2 кПа·с/л в контроле ( $P < 0,001$ ).  $R_{rs5}$  (респираторное сопротивление на частоте 5 Гц): 131,0% от должного у пациентов с БА против 102,0% в контроле ( $P < 0,001$ ).  $A_X$  (реактансная площадь) – показатель выраженности обструкции: 0,41 кПа/л у детей с БА против 0,18 кПа/л в контроле ( $P < 0,001$ ).

Zrs5 (импеданс легких) также выше у детей с БА: 138,5% против 106,4% в контроле ( $P < 0,001$ ).

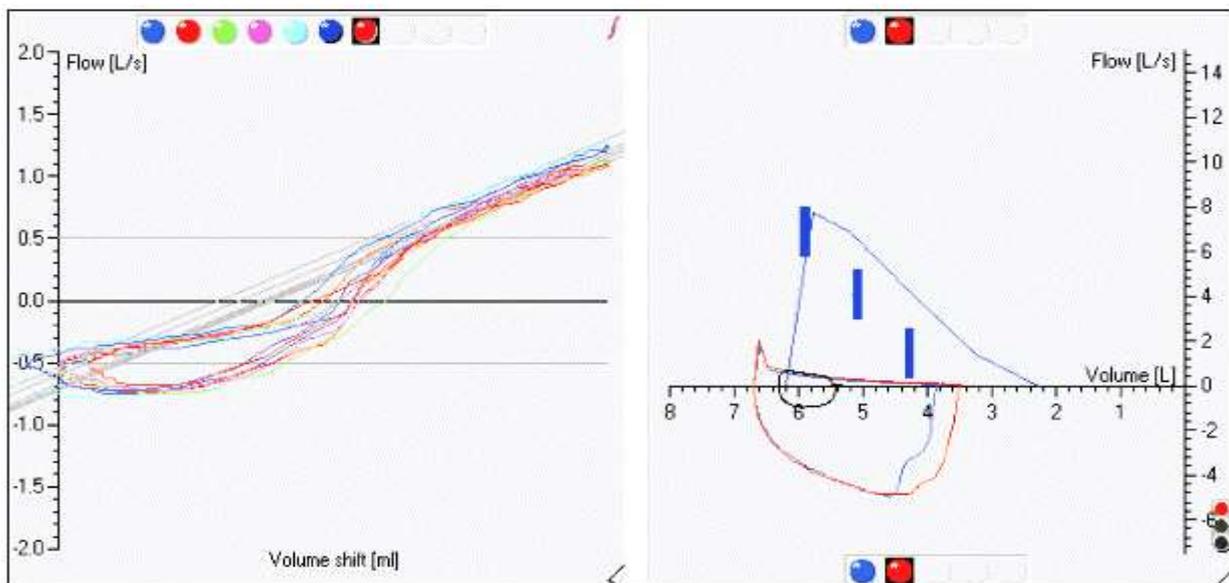
Вывод: у пациентов с БА отмечается повышенное сопротивление дыхательных путей, что связано с воспалением, отеком и гиперреактивностью бронхов.

Изменение эластических свойств легких ( $f_{res}$ ,  $DX_{rs5}$ ,  $\Delta X_{rs5}$ ), резонансная частота легких ( $f_{res}$ ) – показатель бронхиальной обструкции: 19,0 Гц у детей с БА против 9,0 Гц в контроле ( $P < 0,001$ ).  $DX_{rs5}$  (разница в реактансах): 0,15 кПа·с/л против 0,04 кПа·с/л ( $P < 0,001$ ).  $\Delta X_{rs5}$  также выше у детей с БА (0,14 против 0,09 кПа·с/л,  $P < 0,001$ ), что указывает на повышенную жесткость легких и снижение их эластичности. Отсутствие значимых различий по индексу  $Co5$  (соотношение между реактивными и резистивными компонентами дыхательных путей) практически не отличался в обеих группах (0,70 против 0,72,  $P = 0,890$ ). Это свидетельствует о том, что несмотря на выраженные изменения в бронхиальной проходимости, основные механизмы регулирования дыхания остаются относительно сохранными.

Таким образом, у детей с БА наблюдаются выраженные признаки бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и повышенного сопротивления дыхательных путей. Наиболее значимые изменения выявлены в мелких дыхательных путях, что подтверждается снижением  $CoC25-75$  и увеличением  $R_{rs5}$ ,  $\Delta X$  и  $f_{res}$ . Эти изменения требуют индивидуального подхода к лечению, направленного на улучшение бронхиальной проходимости, снижение воспаления и предотвращение прогрессирования дыхательных нарушений. Полученные результаты подтверждают необходимость длительного мониторинга функции дыхания у детей с БА, особенно в условиях перенесенной коронавирусной инфекции.

Анализ параметров бронхиального сопротивления показал, что наиболее значимые изменения касались бронхиального сопротивления на выдохе: его повышение отмечено у 36 детей (46,2%). Увеличение общего

бронхиального сопротивления выявлено у 29 пациентов (37,2%), а высокие значения бронхиального сопротивления на вдохе наблюдались у 22 детей (28,2%) (рис. 4.2.1).

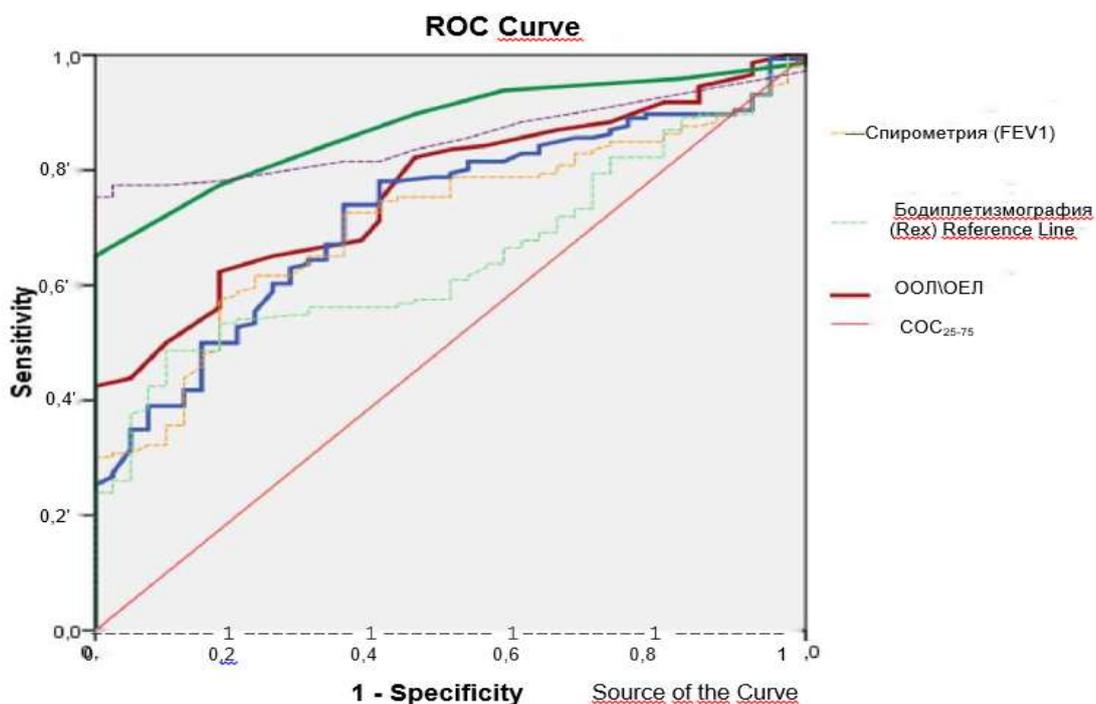


**Рисунок 4.2.1.** Выраженная бронхообструкция, сопровождающаяся высоким бронхиальным сопротивлением

Результаты анализа, проведенного среди детей с бронхиальной астмой, выявили нарушения респираторной функции легких у 84 пациентов (79,2%). Использование классической спирометрии позволило диагностировать обструктивные нарушения у 59 детей (55,6%).

В группе пациентов, у которых показатели спирометрии находились в пределах нормы, включение метода бодиплетизмографии в диагностический комплекс позволило дополнительно выявить обструктивные нарушения у 22 детей (25,4%).

Анализ операционных характеристик тестов, проведенный в общей группе детей с бронхиальной астмой с использованием ROC-анализа, показал, что информативность спирометрии является невысокой (рис. 4.2.2).



**Рисунок 4.2.2.** ROC-анализ операционных характеристик тестов

Результаты анализа подтвердили низкую информативность стандартной спирометрии (табл.4.2.2.):

- Точность метода составила 40%,
- Прогностическая ценность положительного результата (PPV) — 23%,
- Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 100%.

Дополнение диагностики методом бодиплетизмографии (БПГ) значительно повысило информативность:

- Точность увеличилась до 78%,
- Прогностическая ценность положительного результата (PPV) — до 72%,
- Прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) осталась на уровне 100%.

Таблица 4.2.2.

#### Операционные характеристики исследуемых методов

| Критерии информативности методов | Спирометрия, % | БПГ, % |
|----------------------------------|----------------|--------|
| Чувствительность (Se)            | 23             | 61     |

|                             |                                                       |     |     |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----|-----|
| Специфичность (Sp)          |                                                       | 100 | 100 |
| Точность (Ac)               |                                                       | 40  | 78  |
| Прогностическая<br>ценность | Прогностичность<br>положительного<br>результата (PPV) | 23  | 72  |
|                             | Прогностичность<br>отрицательного<br>результата (NPV) | 100 | 100 |

Сопоставление результатов диагностических тестов с использованием ROC-анализа в общей группе больных бронхиальной астмой (БА) показало, что показатель Delta (Rrs5-Rrs20) при бодиплетизмографии (БПГ) имеет большую площадь под ROC-кривой (AUC), что подтверждает более высокую информативность данного метода.

Сравнительный анализ ROC-кривых диагностической способности методов в разных группах пациентов с БА выявил высокие показатели информативности БПГ в обеих группах, с незначительным преобладанием показателей чувствительности и AUC у пациентов с астмой среднетяжелого течения. Операционные характеристики БПГ оказались несколько выше в этой группе, что свидетельствует о большей диагностической эффективности методики у данных пациентов.

Диапазон значений AUC для БПГ (0,8–0,9) характеризует метод как высокоинформативную модель с хорошей прогностической способностью. Проведение анализа операционных характеристик тестов продемонстрировало, что БПГ значительно превосходит стандартные методы диагностики по диагностической эффективности и прогностической ценности у детей с БА.

Таким образом, применение БПГ в комплексе с традиционной спирометрией существенно улучшает диагностику респираторных нарушений у пациентов с БА.

#### **§ 4.3. Оценка функции внешнего дыхания у детей с БА перенёсших коронавирусную инфекцию**

Нами было проведено исследование функционального статуса детей, которые на фон бронхиальной астмы перенесли коронавирусную инфекцию. По результатам спирометрии признаки бронхиальной обструкции выявлены у 47 детей (65%) (табл. 4.3.1).

Из показателей внешнего дыхания наиболее подверженным к изменениям оказался СОС 25-75, который у детей с БА + COVID-19, наиболее подвержена изменениям из показателей внешнего дыхания в группе БА+COVID-19 оказалась СОС 25-75. Снижение данного параметра выявлено у 29 (37,2%) пациентов.

По результатам БПГ, увеличение ОЕЛ установлено в 68 (94,4%) случаях. Высокие показатели ООЛ и исходящие из этого изменения в структуре ОЕЛ наблюдались у 64 (88,8%) детей, повышение отношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 59 (81,9%) пациентов.

Оценка параметров бронхиального сопротивления показала, что наиболее подвержено изменениям бронхиальное сопротивление выдоха, его повышение зарегистрировано у 47 (65,2%) детей, увеличение общего бронхиального сопротивления выявлено у 63 (87,2%) пациентов, высокие показатели бронхиального сопротивления вдоха отмечены у 38 (52,7%) больных (рис. 4.3.1.).

У детей с бронхиальной астмой (БА), перенесших COVID-19, выявлены значительные изменения функции внешнего дыхания по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении бронхиальной проходимости, гиперинфляции легких и повышенном сопротивлении дыхательных путей.

Изменения объемных и скоростных показателей дыхания: Объем форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у детей с БА составил 96% [88,0; 108,1] от должных значений, тогда как в контрольной группе этот показатель был выше — 102,8% [95,0; 110,0] ( $p = 0,190$ ), что не свидетельствует о значимых различиях. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был значительно ниже у детей с БА — 86% [78,0;

100,0], в то время как в контрольной группе он достигал 101,5% [92,6; 109,0] ( $p < 0,001$ ), что указывает на выраженную бронхиальную обструкцию. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также оказалось достоверно ниже у детей с БА — 77,2% [72,6; 81,2] против 86,4% [82,1; 88,4] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие обструктивных нарушений. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) у пациентов с БА была снижена до 75,4% [71,2; 92,4] по сравнению с 98,4% [94,6; 99,4] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что указывает на ограничение скорости воздушного потока.

Изменения проходимости мелких дыхательных путей: Скорость форсированного выдоха на уровне малых бронхов (СОС25-75) была значительно снижена у детей с БА (74,6% [61,7; 87] против 89,4% [82,2; 96,8] в контрольной группе,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о поражении периферических бронхов. Признаки гиперинфляции легких: Общая емкость легких (ОЕЛ) была выше у детей с БА — 113,1% [103,9; 121,0] по сравнению с 101,0% [95,0; 107,7] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Остаточный объем легких (ООЛ) также оказался увеличен — 119,6% [102,5; 137] против 98,1% [87,8; 110] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Соотношение ООЛ/ОЕЛ у детей с БА достигало 110,5% [97,7; 121,0], что значительно выше, чем у здоровых сверстников (94,1% [87,1; 105,0],  $p < 0,001$ ), указывая на избыточное накопление остаточного воздуха и гиперинфляцию легких.

Таблица 4.3.1.

**Показатели функции внешнего дыхания у детей с БА  
перенёсших COVID-19**

| Показатели    | БА, n = 78       | Контрольная группа, n = 32 | Значимость различий |
|---------------|------------------|----------------------------|---------------------|
| ФЖЕЛ, % долж. | 96 [88,0; 108,1] | 102,8 [95,0; 110,0]        | P1-2= 0,190         |

|                                |                      |                     |             |
|--------------------------------|----------------------|---------------------|-------------|
| ОФВ <sub>1</sub> , % долж.     | 86 [78,0; 100,0]     | 101,5 [92,6; 109,0] | P1-2<0,001  |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %      | 77,2 [72,6; 81,2]    | 86,4 [82,1; 88,4]   | P1-2 <0,001 |
| ПСВ, %                         | 75,4 [71,2; 92,4]    | 98,4 [94,6; 99,4]   | P1-2<0,001  |
| СОС <sub>25-75</sub> , % долж. | 74,6 [61,7; 87]      | 89,4 [82,2; 96,8]   | P1-2<0,001  |
| ОЕЛ, % долж.                   | 113,1 [103,9; 121,0] | 101,0 [95,0; 107,7] | P1-2<0,001  |
| ООЛ, % долж.                   | 119,6 [102,5; 137]   | 98,1 [87,8; 110]    | P1-2<0,001  |
| ООЛ/ОЕЛ, % долж.               | 110,5 [97,7; 121,0]  | 94,1 [87,1; 105,0]  | P1-2<0,001  |
| ВГО, % долж.                   | 104,7 [93,4; 117]    | 89,4 [83; 103,6]    | P1-2<0,001  |
| Катеоб <sub>щ.</sub> , кПа·с/л | 0,31 [0,22; 0,37]    | 0,16 [0,12; 0,20]   | P1-2<0,001  |
| Raw <sub>1</sub> , кПа·с/л     | 0,34 [0,25; 0,41]    | 0,2 [0,15; 0,24]    | P1-2<0,001  |
| Raw, кПа·с/л                   | 0,28 [0,18; 0,32]    | 0,19 [0,14; 0,22]   | P1-2<0,001  |
| Zrs5, % долж.                  | 138,5 [113,0; 167,0] | 106,4 [97,2; 122,0] | P1-2<0,001  |
| Rrs5, % долж.                  | 131,0 [106,0; 169,0] | 102,0 [87,1; 112,0] | P1-2<0,001  |
| Rrs20, % долж.                 | 94,1 [76,5; 124,9]   | 94,5 [73,3; 99,0]   | P1-2=0,040  |
| Delta(Rrs %Rrs20), %           | 27,7 [18,6; 37,4]    | 13,9 [9,4; 19,0]    | P1-2<0,001  |
| Delta(Rrs5-Rrs20), кПа·с/л     | 0,10 [0,07; 0,14]    | 0,04 [0,03; 0,06]   | P1-2<0,001  |
| DXrs5, кПа·с/л                 | 0,15 [0,06;0,21]     | 0,04 [0,02; 0,05]   | P1-2<0,001  |
| deltaXrs5, кПа·с/л             | 0,14 [0,05;0,26]     | 0,09 [0,07; 0,12]   | P1-2<0,001  |
| AX, кПа/л                      | 0,41 [0,27;0,52]     | 0,18 [0,15; 0,21]   | P1-2<0,001  |
| fres, Гц                       | 19,0 [12,0;28,0]     | 9,0 [7,0; 11,0]     | P1-2<0,001  |
| Co5                            | 0,70 [0,62;0,80]     | 0,72 [0,67; 0,79]   | P1-2=0,890  |

- достоверность различий с показатели (p<0,001)

Повышенное сопротивление дыхательных путей: Аэродинамическое сопротивление (Raw<sub>1</sub>) у пациентов с БА составило 0,34 кПа·с/л [0,25; 0,41], что значительно выше, чем в контрольной группе — 0,2 кПа·с/л [0,15; 0,24] (p < 0,001). Общая бронхиальная резистентность (Zrs5) была повышена до 138,5% [113,0; 167,0] у детей с БА против 106,4% [97,2; 122,0] в контрольной группе (p < 0,001). Резистентность дыхательных путей на частоте 5 Гц (Rrs5)

оказалась выше у пациентов с БА — 131,0% [106,0; 169,0], тогда как в контрольной группе она составляла 102,0% [87,1; 112,0] ( $p < 0,001$ ).

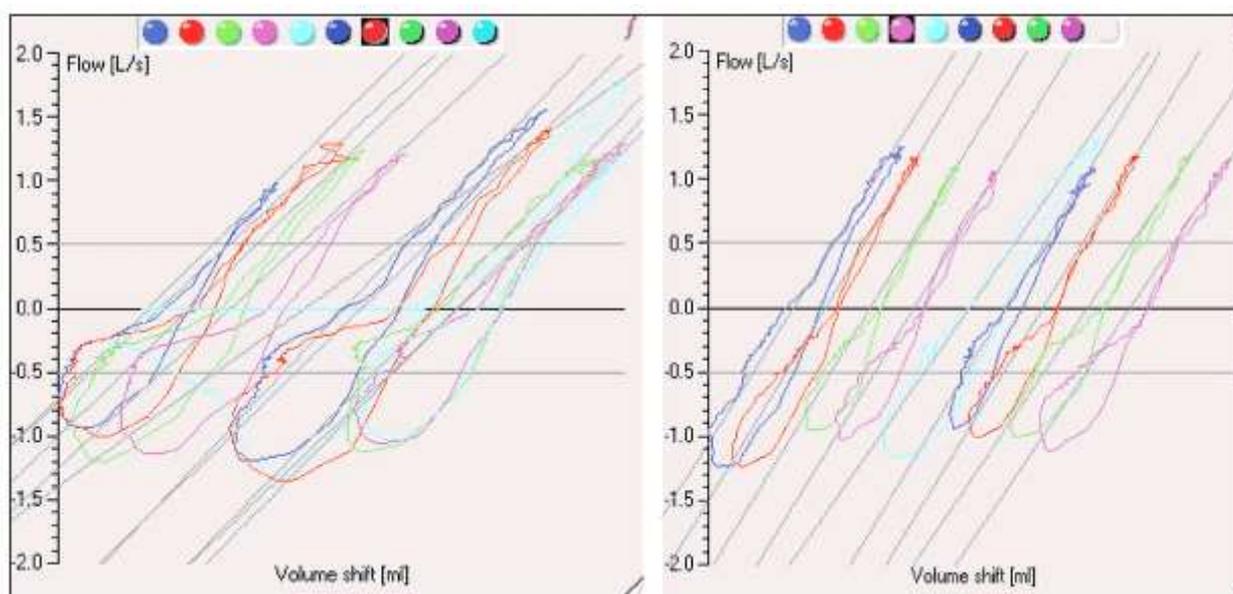
Изменения эластических свойств легких: Резонансная частота ( $f_{res}$ ) у детей с БА достигала 19,0 Гц [12,0; 28,0], тогда как в контрольной группе этот показатель был значительно ниже — 9,0 Гц [7,0; 11,0] ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении эластичности легочной ткани. Амплитуда реактивного сопротивления ( $A_X$ ), отражающая жесткость дыхательной системы, у детей с БА составляла 0,41 кПа/л [0,27; 0,52] против 0,18 кПа/л [0,15; 0,21] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие выраженных изменений механики дыхания.

Несмотря на то, что методом спирографии были получены аналогичные показатели, у обследуемых детей после применения сальбутамола ООЛ находился в пределах референтных значений, выявленная достоверная разница в сторону увеличения данного критерия у пациентов с БА свидетельствует о наличии патологического процесса именно в мелких бронхах.

Анализ данных диагностической способности бодиплетизмографии в общей группе пациентов с бронхиальной астмой показал, что информативность метода превосходит спирометрию. Точка отсечения (cut-off value) для наиболее подверженного изменениям показателя бронхиального сопротивления на выдохе ( $R_{awex}$ ) установлена на уровне 0,30 кПа·с/л. При этом чувствительность метода составила 42%, а специфичность — 100%. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного параметра составила  $0,767 \pm 0,036$  (95% доверительный интервал: 0,696–0,837), что подтверждает более высокую диагностическую ценность БПГ.

Бодиплетизмографическое исследование у пациентов со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы, перенесших COVID-19, выявило увеличение общей ёмкости лёгких (ОЁЛ) у 8 детей (10,2%). У стольких же пациентов (10,2%) зафиксированы высокие показатели остаточного объёма лёгких (ООЛ) и связанные с этим изменения в структуре

ОЁЛ. Кроме того, у 7 пациентов (9,0%) отмечено повышение соотношения ООЛ/ОЁЛ.



**Рисунок 4.3.1.** Выраженная бронхообструкция, сопровождающаяся высоким бронхиальным сопротивлением у детей с БА+COVID-19.

Анализ бронхиального сопротивления показал, что наиболее выраженные изменения затрагивали сопротивление на выдохе, которое оказалось повышенным у 36 детей (46,2%). Общее бронхиальное сопротивление увеличилось у 29 пациентов (37,2%), а повышенные значения бронхиального сопротивления на вдохе зафиксированы у 22 детей (28,2%) (рис. 4.3.1).

Проведение сравнительного анализа кривых, характеризующих диагностическую способность тестов в обеих группах, выявило значимые различия. При этом точки отсечения (cut-off value) параметров соответствовали значениям, установленным при исследовании в общей группе больных БА.

Полученные результаты показали, что в 1-й группе пациентов информативность стандартной спирометрии оказалась низкой. Для оценки операционных характеристик методов диагностики все респонденты были разделены на подгруппы на основании фактического состояния,

установленного по данным историй болезни и результатам проведенных тестов

Статистический анализ параметров функции внешнего дыхания продемонстрировал наличие значимых различий по всем рассматриваемым параметрам. В группе контроля значения показателей функциональных тестов не превышали нормальные значения.

Проведение БПГ в общей группе больных БА позволило выявить обструктивные изменения, локализующиеся в центральных дыхательных путях у 16 (10,9%) пациентов, смешанная обструкция установлена у 7 (4,8%) больных. Нарушения на уровне периферических дыхательных путей диагностированы у 80 (54,7%) детей, при этом у 45 (30,8%) пациентов выявлены ранние признаки патологии дистальных отделов бронхов. Частота поражения дыхательных путей на уровне мелких бронхов была выше в обеих группах при длительности заболевания более 5 лет, обструктивные нарушения, локализующиеся в средних бронхах, а также смешанная обструкция наблюдались у детей 1-й группы несколько чаще.

Дополнительно у детей с БА выявлены признаки гиперинфляции легких, что подтверждается увеличением общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ). Соотношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) также было значительно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о выраженном нарушении дыхательной механики и увеличении объема «захваченного» воздуха в легких.

Показатели сопротивления дыхательных путей ( $R_{aw}$ ,  $R_{rs5}$ ,  $Z_{rs5}$ ) были достоверно выше у детей с БА, что указывает на повышенную жесткость дыхательной системы и увеличение аэродинамического сопротивления. Особенно выражены изменения на низких частотах ( $R_{rs5}$ ), что подтверждает вовлечение мелких бронхов в патологический процесс.

Резонансная частота легких ( $f_{res}$ ), характеризующая эластические свойства дыхательной системы, была значительно выше у детей с БА, что

свидетельствует о повышенной жесткости легочной ткани и снижении ее растяжимости. Также отмечено значительное увеличение реактивного сопротивления (АХ), что подтверждает нарушение механики дыхания и усиление бронхиальной обструкции.

Таким образом, у детей с БА, перенесших COVID-19, наблюдаются выраженные нарушения бронхиальной проходимости, вентиляционной функции легких и повышенное сопротивление дыхательных путей, что требует более тщательного контроля заболевания и индивидуального подхода к терапии и реабилитации. Полученные результаты подчеркивают необходимость динамического наблюдения за данной категорией пациентов для предотвращения возможных осложнений и прогрессирования дыхательных нарушений.

Перенесенная коронавирусная инфекция, вероятно, усугубляет воспалительные процессы в бронхолегочной системе, что приводит к ремоделированию дыхательных путей, повышению бронхиального сопротивления и стойкому снижению вентиляционной функции. Длительное воспаление и оксидативный стресс могут оказывать негативное влияние на эластические свойства легочной ткани, усугубляя рестриктивные изменения и снижая адаптационные возможности дыхательной системы.

## **ГЛАВА V. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

### **§ 5.1. Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей**

Наши исследования показали, что у детей с БА, особенно перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдаются значительные изменения макро- и микроэлементного состава крови.

**Таблица 5.1.1.**

**Взаимосвязь клинико-функциональных и лабораторных показателей макро- и микроэлементного состава у детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19**

| П \ МЭ                               | Mg <sup>++</sup>                                | Ca <sup>++</sup> | P     | K <sup>+</sup> | Zn    |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|-------|----------------|-------|
| Частота обострений в год             |                                                 | -0,42            | +0,8  | +0,71          |       |
| Продолжительность свистящего дыхания |                                                 | -0,37            |       | +0,57          |       |
| С-реактивный белок                   | -0,4                                            |                  |       |                | -0,43 |
| Эозинофилы, %                        |                                                 |                  |       |                |       |
| IgE мг/%                             | -0,37                                           |                  |       |                |       |
| ПСВ <sub>1</sub>                     |                                                 | +0,52            | -0,67 | -0,71          |       |
| ОФВ <sub>1</sub>                     | +0,77                                           |                  | -0,46 | -0,56          | +0,32 |
| ФЖЕЛ                                 |                                                 |                  | -0,51 | -0,68          | +0,28 |
| ООЛ                                  | -0,82                                           |                  | +0,91 | +0,78          |       |
| ОЕЛ                                  |                                                 | -0,48            | +0,71 |                |       |
| ООЛ/ОЕЛ                              |                                                 |                  |       | +0,81          | -0,25 |
| Обозначения:                         |                                                 |                  |       |                |       |
|                                      | - достоверная сильная положительная взаимосвязь |                  |       |                |       |
|                                      | - достоверная сильная отрицательная взаимосвязь |                  |       |                |       |
|                                      | - достоверная средняя положительная взаимосвязь |                  |       |                |       |
|                                      | - достоверная средняя отрицательная взаимосвязь |                  |       |                |       |

Для выявления взаимосвязи клинического течения болезни с лабораторными данными нами был проведен корреляционный анализ макро- и микроэлементного статуса с показателями функции внешнего дыхания (например, ОФВ<sub>1</sub>, СОС25-75, ООЛ, ОЕЛ), уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок) и иммунологических параметров (IgE, активность эозинофилов) (табл. 5.1.1.).

Как видно из данных табл. 5.1.1. между клиническими и лабораторно-функциональными параметрами детей с БА+COVID-19 имеется два положительных и пять отрицательных взаимосвязей среднего значения, семь положительных и два отрицательных сильных взаимосвязей.

Между продолжительностью свистящего дыхания и K<sup>+</sup> выявлена средняя связь  $r=+0,57$ , а с Ca<sup>++</sup> слабая взаимосвязь ( $r= -0,37$ ). Между

частотой обострений в год и  $\text{Ca}^{++}$  связь составила  $r=-0,42$ , но при этом с  $\text{K}^+$  ( $r= +0,8$ ) и с  $\text{P}$  ( $r= +0,71$ ) обнаружена сильная взаимосвязь. Выявленные изменения показывают, что между клиническим проявлением БА и МЭ (калий и фосфор) имеется прямая связь, которая может усугублять течение болезни.

Далее мы изучили корреляционные взаимосвязи между лабораторными и инструментальными данными и степенью тяжести бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (рис.5.1.1).

При этом нами обнаружена достоверная сильная отрицательная взаимосвязь между тяжестью заболевания и уровнем цинка у детей  $r=-0,68$ ,  $r=-0,72$  и  $r=-0,88$  соответственно. У детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией взаимосвязь с данными элементами были слабые.

Взаимосвязь Фосфора и Калия были положительными во всех группах, причем в тяжелой форме БА коэффициенты оказались более высокими ( $r=0,78$  и  $r=0,65$  соответственно). Цинк у всех детей, вне зависимости от тяжести болезни имел выраженную отрицательную корреляцию, которая увеличивалась по мере утяжеления БА (от  $r=0,68$  при легком течении до  $r=-0,88$  при тяжелом).

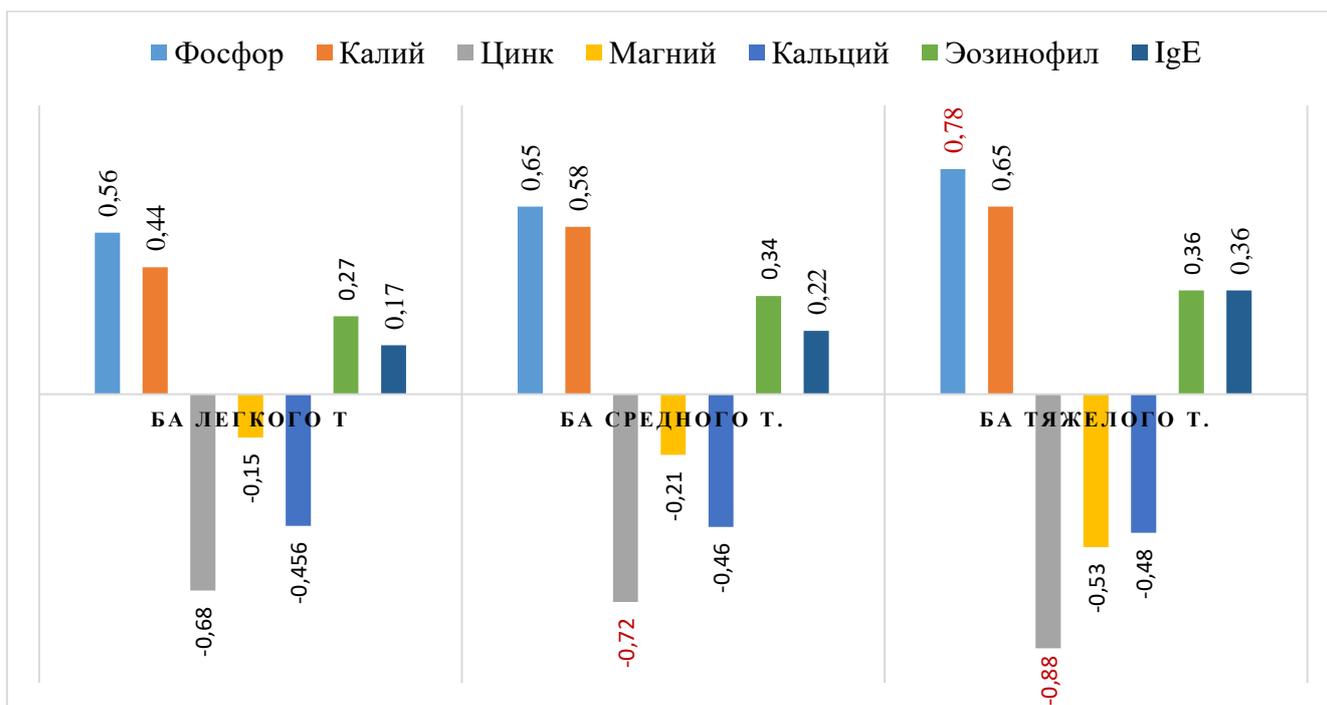


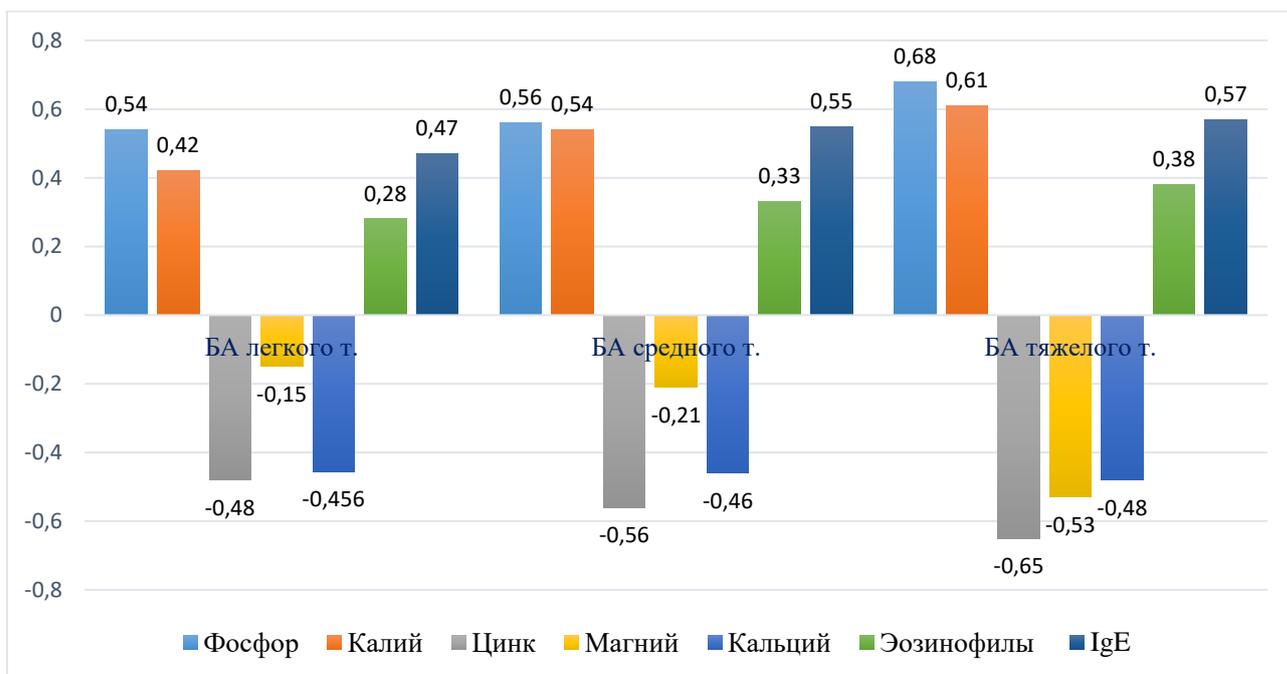
Рисунок 5.1.1. Корреляция между лабораторными показателями и тяжестью бронхиальной астмы, 1 группы

Изучение взаимосвязи между такими элементами, как Магний и Кальций также показало наличие отрицательной корреляции, особенно выраженную у детей с тяжелой БА.

Эозинофилы и IgE у детей с тяжелым течением БА в сочетании с COVID-19 показало умеренную положительную корреляцию ( $r=0,36$ ).

С прогрессированием тяжести у детей первой группы наблюдается усиление положительных корреляций между фосфором, калием и иммунными показателями (IgE, эозинофилы), что может указывать на их роль в патогенезе заболевания. При этом отрицательная корреляция с цинком, магнием и кальцием усиливается, что свидетельствует о возможных метаболических нарушениях, связанных с течением болезни.

Также у детей с БА, которые не перенесли COVID-19, также выявлены корреляционные взаимосвязи между лабораторно-инструментальными исследованиями и степенью тяжести бронхиальной астмы (рис. 5.1.2.).



(Примечание: +0,7 - +1,0 - достоверная сильная положительная взаимосвязь; +0,4 - +0,7 - достоверная средняя положительная взаимосвязь; -0,7 - -1,0 - достоверная сильная отрицательная взаимосвязь; -0,4 - -0,7 - достоверная средняя отрицательная взаимосвязь)

Рисунок 5.1.2. Корреляция между лабораторными показателями и тяжестью бронхиальной астмы, 2 группы

Проведенный анализ показал, что при бронхиальной астме легкого течения имеется положительная корреляция с фосфором, калием и IgE, причем фосфор ( $r=0,54$ ) и калий ( $r=0,42$ ) демонстрировали наибольшие значения. В то же время между цинком ( $r=-0,48$ ), магнием ( $r=-0,15$ ) и кальцием ( $r=-0,456$ ) имела отрицательная корреляция. По мере утяжеления заболевания корреляционные связи менялись: при средней степени тяжести БА фосфор ( $r=0,56$ ), калий ( $r=0,54$ ), кальций ( $r=0,55$ ) и IgE ( $r=0,47$ ) продолжали демонстрировать положительную связь, но отмечалось нарастание отрицательной корреляции для цинка ( $r=-0,56$ ) и магния ( $r=-0,21$ ).

При тяжелой форме бронхиальной астмы корреляционные связи становились еще более выраженными. Значительно возрастала положительная корреляция между фосфором ( $r=0,68$ ), калием ( $r=0,61$ ), кальцием ( $r=0,57$ ) и IgE ( $r=0,57$ ), что свидетельствует об усилении их влияния на течение заболевания. В то же время цинк ( $r=-0,65$ ), магний ( $r=-0,53$ ) и

кальций ( $r=-0,48$ ) демонстрируют наиболее выраженную отрицательную корреляцию.

Таким образом, корреляционная связь между микро- и макроэлементным статусом с клинико-лабораторными показателями у детей с бронхиальной астмой подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению заболевания. Эти данные могут быть использованы для разработки персонализированных схем терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов и снижение частоты обострений.

Ранняя диагностика изменений электролитного баланса позволяет корректировать терапевтические подходы и снижать риск осложнений бронхиальной астмы, особенно у детей перенесших коронавирусную инфекцию.

Наличие сильной положительной корреляции между содержанием фосфора и калия и тяжелым течением БА и средняя положительная связь с его среднетяжелым течением подчеркивают важность мониторинга данных параметров. Это открывает новые возможности для улучшения диагностики и разработки более целенаправленных терапевтических стратегий.

Далее нами было изучено наличие корреляционных взаимоотношений между содержанием клеток апоптоза и апоптотических клеток (табл.5.1.2.).

Как видно из данных табл. 5.1.3. была выявлена слабая прямая зависимость между уровнями sCD95 и sCD30 ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), sFAS и Caspase-1/ICE ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), sFAS и Annexin V ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), обратная корреляционная зависимость между содержанием sCD95 и sFASL ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), sCD30 и sCD40 ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), sCD95 и Caspase-1/ICE ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), sCD95 и Annexin V ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), что характеризует возможные патогенетические взаимосвязи этих показателей в процессе развития аллергического воспаления и может свидетельствовать о нарушении

соотношения между активацией и элиминацией иммунокомпетентных и провоспалительных клеток у детей которые перенесли коронавирусную инфекцию на фоне БА.

Таблица 5.1.2.

**Корреляционных взаимоотношений между средним содержанием клеток апоптоза**

| Показатели            | Коэффициент корреляции (r) | Уровень значимости (p) | Вид корреляции |
|-----------------------|----------------------------|------------------------|----------------|
| sCD95 ↔ sCD30         | 0,34                       | <0,05                  | Прямая         |
| sFAS ↔ Caspase-1/ICE  | 0,28                       | <0,05                  | Прямая         |
| sFAS ↔ Annexin V      | 0,29                       | <0,05                  | Прямая         |
| sCD95 ↔ sFASL         | -0,31                      | <0,05                  | Обратная       |
| sCD30 ↔ sCD40         | -0,30                      | <0,05                  | Обратная       |
| sCD95 ↔ Caspase-1/ICE | -0,34                      | <0,05                  | Обратная       |
| sCD95 ↔ Annexin V     | -0,36                      | <0,05                  | Обратная       |

Выявленные корреляции демонстрируют дисбаланс между активацией и элиминацией иммунных и провоспалительных клеток, что является характерным для детей с БА. Полученные данные подтверждают роль апоптоза в развитии аллергического воспаления и могут служить основой для поиска новых биомаркеров диагностики и прогнозирования течения БА у детей перенесших COVID-19.

**§ 5.2. Анализ взаимосвязей клинических симптомов и параметров спирографии**

Для изучения взаимосвязей между показателями инструментальных исследований и клинических проявлений БА нами был проведен анализ показателей спирометрии с клиническими проявлениями БА.

У всех детей с легким течением БА были установлены слабые обратные корреляционные связи между количеством дневных приступов и

скоростными параметрами ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,18$ ,  $p=0,007$ ), и ПСВ ( $r = -0,20$ ,  $p<0,001$ ), а также с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r = -0,21$ ,  $p<0,001$ ).

Были выявлены слабые отрицательные взаимосвязи между частотой использования короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов с показателями ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,045$ ), а также ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ) (таб.5.2.1.).

Таблица 5.2.1.

**Корреляционные взаимосвязи между показателями спирометрии, пикфлоуметрии и клиническими симптомами БА легкого течения**

| Показатели<br>Обследованный<br>Контингент | ОФВ                 | ПСВ                 | ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ |
|-------------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|
|                                           | Дневные приступы БА | Дневные приступы БА | Дневные приступы БА    |
| 1-группа                                  | -0,22               | -0,38               | -0,19                  |
| 2-группа                                  | -0,18               | -0,21               | -0,14                  |

- достоверность различий между показателями ( $p<0,005$ )

Среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были выявлены аналогичные слабые корреляционные взаимосвязи между показателями ОФВ<sub>1</sub> и числом дневных ( $r = -0,32$  и  $r = -0,41$   $p = 0,045$ ) и ночных ( $r = -0,37$ , и  $r = -0,41$   $p=0,032$ ) приступов затрудненного дыхания у детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией, тогда как у детей с БА перенёсших COVID-19 была выявлена отрицательная связь между частотой ночных приступов удушья и показателями ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,54$  и  $r = -0,58$   $p = 0,005$  соответственно).

Кроме того, у детей, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию была установлена слабая обратная связь между потребностью пациентов в использовании короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов и показателем ФЖЕЛ ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,48$ ) (таб.5.2.2.). Выявленная взаимосвязь показывает, что на фоне коронавирусной инфекции у детей с БА усиливаются связи клинических симптомов и показателей спирометрии.

**Корреляционные взаимоотношения между спирометрии,  
пикфлоуметрии и клиническими показателями  
среднее тяжёлое и тяжёлое течением**

| Показатели \ Обследованный контингент | 1-группа, дети перенесли COVID-19 на фоне БА |              | 2-группа, дети с БА |            |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|--------------|---------------------|------------|
|                                       | Ср.тяжелое т.                                | Тяжелое т.   | Ср.тяжелое т.       | Тяжелое т. |
| ОФВ                                   | -0,54                                        | <b>-0,58</b> | -0,32               | -0,41      |
| ПСВ                                   | -0,54                                        | <b>-0,65</b> | -0,54               | -0,57      |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ                | -0,35                                        | -0,48        | -0,36               | -0,41      |

- достоверность различий с показателями ( $p < 0,005$ )

Таким образом, у всех детей вне зависимости от степени тяжести БА имеются слабые взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений заболевания и изменением параметров спирометрии.

Результаты исследования демонстрируют, что незначимые изменения в спирометрических показателях определяются как на начальных этапах БА, так и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что у пациентов с легкой БА базовый параметр спирометрии ОФВ<sub>1</sub> обладает низкой информативностью и спирометрическая диагностика должна быть нацелена, прежде всего, на пациентов с более тяжелым течением заболевания.

### § 5.3. Анализ взаимосвязей клинических симптомов и параметров бодиплетизмографии

На сегодняшний день современным и наиболее информативным показателем функции внешнего дыхания является метод бодиплетизмографии (БПГ). К сожалению в нашей республике данный метод не нашел пока повсеместного применения и мало данных по этому методу исследования среди детей.

При проведении корреляционного анализа между показателями БПГ и клиническими проявлениями БА нами были выявлены значимые положительные взаимосвязи у детей с БА+ COVID-19. Наиболее тесные взаимосвязи установлены между числом дневных приступов и параметром бронхиального сопротивления выдоха. В 2 группе зарегистрированы средние взаимосвязи между клиническими проявлениями астмы и показателями БПГ (таб. 5.3.3.).

Полученные данные позволяют полагать, что у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА, наблюдаются изменения в мелких бронхах и прогрессирование симптомов заболевания сопровождается более выраженным повышением показателей бронхиального сопротивления по результатам БПГ.

Таблица 5.3.3.

**Корреляционные взаимоотношения между БПГ  
и клиническими показателями**

| Обследованный контингент<br>Показатели | 1-группа, дети перенесли COVID-19 на фоне БА |                 | 2-группа, дети с БА |                 |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
|                                        | Дневные приступы                             | Ночные приступы | Дневные приступы    | Ночные приступы |
| ООЛ                                    | 0,77                                         | 0,88            | 0,72                | 0,51            |
| ОЕЛ                                    | 0,82                                         | 0,85            | 0,58                | 0,65            |
| ООЛ/ОЕЛ                                | 0,63                                         | 0,58            | 0,66                | 0,71            |

достоверность различий с показателями ( $p < 0,0001$ )

Изучение наличия связей в зависимости от степени тяжести установила слабую положительную связь параметра бронхиального сопротивления выдоха у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА ( $r=0,34$  и  $r=0,47$ ,  $p = 0,041$ ), и слабую взаимосвязь показателей у детей с легким течением заболевания ( $r = 0,20$ ,  $p = 0,005$  соответственно).

У всех обследованных больных с БА наиболее значимые взаимосвязи были установлены между клиническими симптомами и показателем

бронхиального сопротивления выдоха ( $R_{aw}$ ). Так, в группе пациентов перенёсших COVID-19 на фоне БА среднетяжелого и тяжелого течения были выявлены сильные прямые связи между показателем бронхиального сопротивления выдоха и числом дневных приступов затрудненного дыхания ( $r = 0,58$  и  $r = 0,65$ ,  $p = 0,005$ ). Менее слабая связь между  $R_{aw}^1$  и числом дневных приступов удушья зарегистрирована в группе БА+ COVID-19 легкого течения ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,009$ ).

Таким образом, развитие БА и связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и параметрами вентиляции изменили свое направление. В то же время имеются данные о повышении корреляции между показателями внешней функции дыхания и клиническими симптомами.

На наш взгляд наличие сильной связи между изучаемыми показателями БПГ и тяжестью заболевания свидетельствует о дисбалансе работы вентиляционных функции легких. При тяжелом течении бронхиальной астмы усиливается потребность к кислороду и снижается вентиляционная функция легких, что при значительном ухудшении функционального состояния может служить лимитирующим фактором и основной причиной дыхательной недостаточности.

**Резюмируя** результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что при БА, а также при БА+COVID-19, отмечается более длительное проявление одышки, свистящих дыхательных шумов, влажного кашля и хрипов в легких. При выраженном бронхоспазме симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности становятся более выраженными, что приводит к продолжительным клиническим проявлениям.

Снижение уровня этих микроэлементов может быть связано с повышенной потребностью организма в условиях хронического воспаления, активацией антиоксидантной защиты и изменением проницаемости клеточных мембран. Кроме того, дисбаланс магния и калия способен оказывать влияние на тонус бронхов и нервно-мышечную проводимость, что

может способствовать повышенной бронхиальной реактивности и ухудшению течения заболевания.

Таким образом, выявленные изменения уровня МЭ подтверждают их значимость в патогенезе бронхиальной астмы, особенно в условиях вирусной инфекции, и могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров тяжести состояния и эффективности терапевтических вмешательств.

Корреляционный анализ выявил значимую взаимосвязь между концентрацией макро- и микроэлементов (Ca, Mg, Zn, P, K) и рядом иммунологических параметров, что указывает на их важную роль в патогенезе бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19. Дефицит или дисбаланс этих элементов может способствовать усилению воспалительных процессов, снижению антиоксидантной защиты и ухудшению регуляции иммунного ответа, что, в свою очередь, усиливает бронхиальную гиперреактивность и повышает риск частых обострений заболевания.

Выявленные корреляции также отражают степень напряженности компенсаторно-адаптационных механизмов, что свидетельствует о стойкости патологического процесса. Это может способствовать хронизации воспаления и ремоделированию дыхательных путей, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Таким образом, оценка уровня микроэлементов в сыворотке крови может использоваться в качестве дополнительного маркера тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии у детей с бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной инфекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусные инфекции являются наиболее частыми триггерами обострений БА. Особое внимание уделяется риновирусной инфекции, возбудитель которой, присоединяясь к ISAM1, легко проникает сквозь клеточную мембрану и становится инициатором воспалительного процесса. Крупные эпидемиологические исследования показали, что дети составляют 2–6 % от общего числа подтвержденных случаев COVID-19, причем в большинстве случаев преобладает бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение [1,3]. Симптомы COVID-19 могут быть похожи на симптомы обострения астмы и проявляться, например, длительным сухим кашлем и одышкой. Лихорадка, которая является распространенным симптомом COVID-19, может помочь дифференцировать его от обострения астмы, хотя лихорадка иногда присутствует при вирус-индуцированном обострении БА.

С целью изучения факторов риска возникновения БА отобрано 178 детей с БА в возрасте от 7 до 15 лет. Исследуемые дети были разделены на 2 группы: 1 группа 72 больных с диагнозом бронхиальная астма разных степени тяжести, с подтвержденным диагнозом из анамнеза COVID-19, 2 группа 106 детей – с диагнозом бронхиальная астма разных степени тяжести, без COVID – 19. Группу контроля составили 56 практически здоровых детей аналогичного возраста. Дети с легким течением бронхиальной астмы обследовались и получали лечение амбулаторно; пациенты с средним тяжелым и тяжелым течением заболевания обследовались и получали курс лечения в аллергологическом отделении многопрофильной клиники ТМА, с последующим продолжением лечения в амбулаторных условиях.

21,51% обследованных страдали астмой с течением 1-2 лет, причем подавляющее большинство в данной группе составили пациенты с легким и среднетяжелым вариантом заболевания (по 10,47%). У 33,72% детей «стаж» болезни составил 3-4 года. Наконец, 44,77% обследованных имели давность заболевания 5 и более лет. Следует подчеркнуть, что основу этой группы составили пациенты с тяжелой БА (64,04%).

Анализ респираторного анамнеза показал, что повторные «обструктивные бронхиты», появляющиеся как на фоне респираторных инфекций, так и без них, которые можно расценить как манифестацию астмы, наблюдались у многих детей на первом, а чаще - на 2-3 году жизни. Средний возраст начала заболевания составил  $3,3 \pm 0,8$  лет, а постановка диагноза -  $6,6 \pm 0,9$  лет. Гиподиагностика, естественно, приводит к позднему началу адекватной противовоспалительной терапии и, соответственно, тяжелому течению заболевания.

Наследственная предрасположенность к атопии выявлена у 87,02%. Изучение анамнеза позволило выявить у большинства наблюдаемых детей с бронхиальной астмой отягощенную наследственность в отношении аллергических заболеваний, что в целом соответствует результатам исследований многих авторов. Так, в 51,68% случаев у одного из родителей наблюдаемых нами больных отмечалась бронхиальная астма, 20% - аллергический ринит, 19% - атопический дерматит и 25% - поллиноз. Причем, 20,35% матерей и 32,4% отцов этих детей имели признаки аллергии.

При изучении факторов, усугубляющих действие причинных факторов формирования БА, выявлена взаимосвязь пассивного курения со степенью тяжести заболевания. Бесспорно, что табачный дым токсически и раздражающе действует на слизистую оболочку дыхательных путей, угнетает мукоцилиарный клиренс и усиливает бронхообструктивный синдром.

Отрицательно воздействует на респираторный тракт и техногенное загрязнение атмосферы, связанное с выбросом диоксидов серы и азота, аммиака и формальдегида, многочисленных летучих органических соединений различными промышленными предприятиями, автомобильным транспортом.

Отрицательно воздействует на респираторный тракт и техногенное загрязнение атмосферы, связанное с выбросом диоксидов серы и азота, аммиака и формальдегида, многочисленных летучих органических

соединений различными промышленными предприятиями, автомобильным транспортом.

Большой вклад в сенсibilизацию дыхательных путей вносят и загрязнения воздуха жилых помещений химическими, токсическими веществами, плесенью и аэрополлютантами. Неудовлетворительные условия проживания отметили 5.6% больных детей. Тем не менее, «западный образ жизни» и стремление к комфорту подразумевает наличие герметически закрытых окон, систем кондиционирования воздуха, ковровых покрытий и приводит к повышению влажности, созданию условий для увеличения концентрации домашней пыли и других аллергенов в помещениях. Поэтому больше часть больных БА детей, проживающих в благоустроенных квартирах, чувствовали облегчение своего состояния вне постоянного места проживания.

Факторы, вызывающие обострение БА, наиболее значимыми триггерами являлись контакт с причинно-значимыми аллергенами (95,64%), респираторные инфекции (77,33%). Физическая нагрузка, изменения погоды и метеоситуации провоцировали приступ астмы несколько реже (43,31% и 46,22% соответственно).

Анализ факторов, сенсibilизирующих дыхательные пути, у обследованных больных проводился с учетом аллергологического обследования детей методом определения специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови.

Наиболее частыми причинами возникновения астмы являлись бытовые (79,78%), пыльцевые (66,29%) и пищевые (77,91%) аллергены. У 26,27% в реализации воспаления в бронхолегочной системе одновременно участвовали аллергены различных групп, причем у пациентов 1 группы на долю поливалентной аллергии пришлось 31,08%. У 6% детей в амбулаторных картах имелись упоминания о наличии лекарственной аллергии.

Таким образом, полученные данные о возникновении и развитии бронхиальной астмы подтверждают мультифакториальность этой патологии. Ее формирование происходит на основе взаимодействия эндо- и экзогенных причин. Некоторые факторы являются управляемыми и должны учитываться в практическом здравоохранении при организации мероприятий по профилактике аллергических заболеваний.

По данным Службы Государственного санитарно-эпидемиологического надзора и общественного здоровья МЗ РУз за период с января 2020 года по декабрь 2022 года включительно в Республике Узбекистан официально зарегистрировано 40 066 детей в возрасте до 18 лет с подтвержденным диагнозом «COVID-19». Всего за этот же период среди взрослых было зарегистрировано 209 606 случаев, т.е. в 5,2 раза больше по сравнению с детским контингентом.

Данные отображены на рисунке 3.2.1. Как видно из данных рисунка 3.2.1, в 2020 году пик регистрации случаев новой коронавирусной инфекции пришелся на летние месяцы и начало сентября. В 2021 году наибольшее число случаев COVID-19 среди детей регистрировалось также, начиная с июля до октября. В 2022 году отмечался подъем заболеваемости в январе-феврале (продолжение регистрации с 2021 года), затем абсолютное число зарегистрированных случаев COVID-19 у детей было сравнительно меньше, однако пик регистрации также пришелся на летние месяцы. В то же время незначительный подъем регистрации случаев отмечался в декабре 2022 года.

Таким образом, можно сделать заключение о том, что летние месяцы и начало осени является характерным сезонным периодом для COVID-19 среди детского населения. Однако с 2022 года отмечаются подъемы заболеваемости зимой, что возможно объясняется сменой штаммов вируса.

Нами была проведена оценка проявлений COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт и историй болезни. Всего было изучено 27 историй болезни детей, которые находились на стационарном лечении в детском отделении 1-й Зангиатинской больницы

с марта 2020 г. по январь 2021 г. и 45 амбулаторных карт детей в возрасте 7–15 лет с БА перенесших COVID-19. Инфекция была подтверждена эпидемиологическим анамнезом, а также результатами ПЦР-тестирования. Нами проведена ретроспективная оценка проявлений и влияния COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт, историй болезни, по результатам опроса детей и их родителей. В большинстве случаев коронавирусная инфекция выявлялась при обследовании в связи с контактом в семье или в школе (78 %).

У всех детей течение заболевания было легким и не сопровождалось клинически значимым обострением БА. Все дети выполняли рекомендации по базисной терапии с назначением ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) или повышением их дозы при присоединении вирусной инфекции. 90,3% дети использовали – комбинация ИГКС (будесонид или флутиказон) и  $\beta$ 2-агонистов длительного действия (формотерол и сальмотерол).

Начальные симптомы COVID-19 развивались подостро: с субфебрилитета у 48,6 % детей, протекали как острые респираторные инфекции. У обследуемых детей значительно чаще отмечались сухой навязчивый кашель (76,3 %), блокада носового дыхания (73,6 %) и ринорея (69,3 %).

Большая частота указанных симптомов у детей с БА может быть связана с гиперреактивностью дыхательных путей и наличием аллергического ринита (АР) (67 % детей с БА имеют сопутствующий АР). Частым проявлением было слизистое или слизисто-серозное отделяемое из носовых ходов, а также эпизоды чихания (38,6 %). В группе детей без БА отмечались блокада носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое затяжного течения. Жалобы на anosmia, являющуюся одним из частых признаков у взрослых пациентов с COVID-19, были у около 5% пациентов в обеих группах, что, возможно, связано с возрастными особенностями и ощущениями.

Проявления бронхиальной обструкции в период COVID-19 в виде приступов удушья, одышки, дистанционных хрипов без предшествующего выраженного обострения основного заболевания отмечалось лишь у 17,3 % пациентов, что может свидетельствовать об обострении БА на фоне инфекции SARS-CoV-2. Причиной такого обострения являлось отсутствие контроля и адекватной базисной терапии. Часть симптомов сохранялась после ликвидации основных проявлений COVID-19, что расценивается как частичный контроль; чаще всего оно наблюдалось у детей со среднетяжелой БА и требовало пролонгированной терапии. Полученные данные совпадают с опубликованными результатами других исследований из разных стран, свидетельствующих о редком обострении БА на фоне COVID-19 [46]. Трудности диагностики COVID-19 у детей с астмой связаны со схожестью клинической картины с респираторными инфекциями различной этиологии. При анализе основных проявлений COVID-19 у детей с БА мы не выявили специфических симптомов.

Тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечено у 2 пациентов с БА средней тяжести, не получавших базисную терапию на момент заболевания. Тяжесть течения была обусловлена двусторонним поражением легких, дыхательной недостаточностью 0–I степени. Важно отметить, что детям базисная ингаляционная терапия не возобновлялась. У 2 подростков диагностирована БА.

Таким образом, у детей с БА можно выделить следующие варианты течения коронавирусной инфекции: бессимптомное – у 4 %, легкое – у 80 %, средней тяжести – 12 % и тяжелое у 2,7 %.

Анализ терапии у детей с БА показал, что большинство в анамнезе получали антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), ИГКС курсами по 2–3–6 мес. и короткодействующие бронхолитики по необходимости. При присоединении коронавирусной инфекции 61,3 % находились на терапии АЛР, 33,4 % получали ИГКС, 5,3 % не получали никакого лечения.

У 18,9 % детей отмечалась цефалгия преимущественно лобно-височной локализации. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептических явлений и умеренно выраженных болей в животе наблюдались у 15,2 %. Также у трети детей отмечались симптомы астенизации: слабость, эпизоды головокружения, усиливающиеся или возникающие при смене положения тела из горизонтального в вертикальное, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания разной степени выраженности.

Таким образом, полученные данные подтверждают наблюдения исследователей из других стран о более мягком течении COVID-19 у детей с аллергическими заболеваниями. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленное практически у всех пациентов снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке (93,7 %) сохранялось спустя 3 мес. после перенесенной инфекции. Эти данные подтверждают необходимость наблюдения, обследования и пролонгированной реабилитации детей с БА, перенесших коронавирусную инфекцию.

Следующим этапом нашего исследования явился анализ клинико-лабораторных показателей. Анализ структуры сопутствующей аллергопатологии показал, что в обеих группах наиболее часто БА сочеталась с аллергическим ринитом (76,4%; 80,2%) (рис. 3.3.1.).

Следует отметить, что у обследованных пациентов часто встречалась сопутствующая патология, способная повлиять на течение БА (таб. 3.3.1.). У 17 (23,6%) детей, которые перенесли коронавирусную инфекцию выявлены заболевания сердечно-сосудистой системы. Данная группа сопутствующей патологии была представлена артериальной гипертензией (АГ). Изучение анамнестических данных этих детей показал, что до перенесения коронавирусной инфекции у них не было симптомов повышения артериального давления.

Нами были обследованы 144 детей в период обострения БА. Оценку симптомов проводили ежедневно рассчитывая клинический индекс (КИ).

Критерии клинического индекса были составлены по протоколу Американского торакального общества в соответствии с Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика».

Они включали в себя балльную оценку следующих симптомов бронхиальной астмы: частота дыхания, участие вспомогательной мускулатуры, продолжительность и интенсивность хрипов и кашля, характер дыхания, показатель  $ОФВ_1$  суточную вариабельность бронхиальной проходимости. Отсутствие симптомов оценивали в 0 баллов, умеренно выраженный признак - в 1 балл, максимально выраженный признак - в 3 балла. У всех детей с БА затруднение дыхания возникало в основном в ночное время. Наиболее типичным симптомом в этой стадии являлся приступ удушья, или экспираторного диспноэ, которому чаще всего предшествовали пароксизмы сухого навязчивого кашля. Необходимо отметить, что у 42% пациентов первой группы в клинической картине превалировал кашель, который длился около 2 месяцев. Затрудненному дыханию иногда предшествовала аура, симптомы которой были весьма разнообразными (заложенность носа или ринорея, слезотечение, потливость, изменение настроения или поведения).

Во время среднетяжелого и тяжелого приступа больные принимали вынужденное положение. В акте дыхания при этом активно участвовали наружные и внутренние интеркостальные мышцы, что приводило к горизонтальному стоянию ребер и сглаживанию межреберных промежутков. У 2-х пациентов с астматическим статусом отмечалось парадоксальное дыхание за счет диссинхронизации дыхательной мускулатуры.

На фоне активной терапии в периоде обострения состояние больных постепенно улучшалось, однако продолжительность симптомов заболевания имела значительные различия в зависимости от тяжести приступа. Так, при обострении легкой БА продолжительность кашля составила  $3,2 \pm 0,8$  дней, хрипы в легких выслушивались в течение  $3,0 \pm 1,0$  дней, а жесткое дыхание -

4,0±0,8 дней. В то же время, при тяжелой астме продолжительность этих симптомов составила соответственно 9,2±1,0, 8,1±1,1 и 10,3±0,9 дней.

Кожные покровы на «высоте» приступа были влажными, бледного или бледно-серого цвета, с цианозом носогубного треугольника и/или акроцианозом.

Таким образом, клинические признаки бронхиальной астмы у детей с БА, перенесших коронавирусную инфекцию, были более выраженными по сравнению со 2-й группой, что свидетельствует о возможных деструктивных изменениях в дыхательных путях под воздействием коронавируса.

При физикальном обследовании выявлялся коробочный звук, уменьшение размеров относительной сердечной тупости из-за повышенной воздушности легких, диффузные свистящие и жужжащие хрипы на фоне ослабленного или жесткого дыхания, приглушение сердечных тонов. У одного больного из первой группы, имела место картина «немного легкого», что свидетельствует о развитии астматического статуса. Частота пульса у 31% детей с 1-ой группе было отмечено увеличения на 15-20 ударов в минуту. У 10% детей из 2 – ой группы случаев отмечена брадикардия.

При рентгенографическом исследовании органов грудной клетки выявлялась повышенная прозрачность легочных полей, горизонтальное расположение ребер и расширение межреберных промежутков, низкое стояние диафрагмы.

В ходе исследования сердечно-сосудистой системы, выявлены изменения на ЭКГ в покое. При этом синусовая тахикардия статистически значимо чаще регистрировалась у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (13,2% (10) и 1,8% (1),  $p=0,025$ ). В настоящее время тахикардия у детей рассматривается как одно из наиболее частых проявлений постковидного синдрома, как у взрослых, так и у детей (Захарова И. Н.2022; Johansson M, 2021). Статистически значимых изменений ЭКГ при физической нагрузке нами не выявлено.

Сравнительный анализ результатов клинического исследования крови у пациентов обеих групп не выявил статистически значимых отличий. Однако у 16,6% (n=10) детей после COVID-19 уровень моноцитов был незначительно выше референтных значений, что может свидетельствовать о напряженности иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции, в группе без COVID-19, наоборот, выявляли снижение уровня моноцитов у 7,5% (n=8) детей (Таб. 3.3.3.).

Эозинофилия крови, по данным GINA (2014, 2018, 2024), играет важную роль в фенотипировании БА и является фактором риска будущих обострений. В контрольной группе пациентов, уровень эозинофилов крови колебался в диапазоне  $1,28 \pm 0,12\%$ . По литературным данным этот размах составляет 1-5%. У всех пациентов с астмой размах показателя эозинофилов составил от 2 до 10%. У детей 1-ой группы было отмечено увеличение содержания гемоглобина и эритроцитов. По нашему мнению это связано с сгущением крови у детей, перенесших коронавирусную инфекцию ( $p < 0,001$ ).

При оценке результатов биохимического анализа крови, было обнаружено, что в группе детей перенесших COVID-19, уровень ферритина более 48 мкг/л был выявлен у 22,3% (n=17), что было статистически значимо больше, чем у детей с БА (9,1%, n=5), однако, при этом необходимо отметить, что уровень ферритина не превышал возрастные нормативные значения ни в одной из исследуемых групп.

При оценке состояния углеводного обмена среднее значение глюкозы сыворотки крови натощак у детей после COVID-19 составило 5,8 [5,1; 6,2] ммоль/л и было сопоставимо с таковым в группе сравнения – 5,1 [4,2; 5,3] ммоль/л ( $p = 0,0001$ ). Нарушение гликемии натощак в исследуемых группах выявлено в единичных случаях (у 3 ребенка первой и 1 детей второй группы). По нашим данным среди детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА не было отмечено проявлений сахарного диабета, несмотря на то, что они долгое время получали ГКС.

К традиционным маркерам, определяемым для диагностики и дифференциальной диагностики аллергических заболеваний и воспалительных процессов, относится уровень общего IgE. Он традиционно определяется у пациентов с БА, однако в последние годы его роль как предиктора тяжести и обострения заболевания существенно уменьшилось [125, с.1210].

У обследованных нами детей уровень общего IgE был смещен в область высоких значений. Колебания общего IgE в 1-й группе с БА был в диапазоне от 96– 956 МЕ/мл с медианой значения 275,2 МЕ/мл, во 2-й группе был в диапазоне от 106 – 1020 МЕ/мл с медианой значения 327,8 МЕ/мл, т.е. уровень общего IgE не зависел от тяжести БА. Показатель достоверно отличался от группы контроля ( $p = 0,0001$ ), где медиана общего IgE составила 33,8МЕ/мл с размахом 12,1 – 82 МЕ/мл.

Таким образом, клинические признаки БА были более выражены у детей 1-й группы, что означает наличие деструктивных изменений в дыхательных путях под влиянием короновирусной инфекции. Выявленное нами в ходе исследования увеличение уровня гемоглобина и эритроцитов у детей 1-й группы свидетельствует о свертывание крови после перенесенной короновирусной инфекции. Признаки тахикардии на ЭКГ были более выражены у больных 1-й группы. Увеличения общего (IgE) не отражает тяжесть течения БА и не зависит от количества обострений у пациентов.

Результаты анализа иммунного статуса представлены в таблице 3.4.1. Из данных таблицы видно, что у детей с БА наблюдается значительное ( $p<0,01$ ) снижение уровня CD3<sup>+</sup>-лимф. до  $46,57\pm 0,67\%$  по сравнению с КГ. Уровни CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>-лимф. также существенно отличались от нормальных значений, составив  $29,52\pm 0,5\%$  и  $15,6\pm 0,47\%$  соответственно. Уровни CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> были ниже, чем в контрольной группе, в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Кроме того, содержание CD20<sup>+</sup>-лимф. было значительно ( $p<0,001$ ) выше, чем у КГ и составило  $28,7\pm 0,61\%$ .

По мнению учёных, «...прогрессирующее снижение активности Т-супрессоров создает условия для активации В-клеточной системы иммунитета, что является ключевым этапом в развитии аллергических реакций». Клеточные факторы резистентности, такие как натуральные киллеры с цитопатической активностью, играют важную роль в выполнении иммунных функций. Активация натуральных киллеров происходит при их взаимодействии с антигеном, что приводит к цитотоксическому поражению инфицированных клеток.

Результаты иммунологических исследований детей, больных БА с КП указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,65 раз (31,34±0,77%) (p<0,001), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4<sup>+</sup> - лимф. в 2,3 раза (15,2±0,67%) (p<0,001) и CD8<sup>+</sup> - лимф. в 1,7 раз (10,42±0,32%) (p<0,001) по сравнению с показателями БА. Содержание CD20<sup>+</sup> - лимф. у больных с БА с КП было достоверно (p<0,001) выше и составило 40,7±1,01%, чем у детей с БА.

В группе пациентов с БА было зарегистрировано значительное ↑ относительного числа CD16<sup>+</sup> лимфоцитов по сравнению с КГ, составившее 15,75±0,58% (p<0,01). Анализ ФАН у пациентов с БА по сравнению с КГ, составившее 43,3±0,78% (p<0,01).

Результаты иммунологических исследований детей, больных БА+ COVID-19 указывает на глубокие нарушения: определяется достоверное снижение содержания CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов в 1,65 раз (31,34±0,77%) (p<0,001), включая иммунорегуляторные субпопуляции, CD4<sup>+</sup> - лимф. в 2,3 раза (15,2±0,67%) (p<0,001) и CD8<sup>+</sup> - лимф. в 1,7 раз (10,42±0,32%) (p<0,001) по сравнению с показателями БА. Содержание CD20<sup>+</sup> - лимф. у больных БА+ COVID-19 было достоверно (p<0,001) выше и составило 40,7±1,01%, чем у детей с БА.

Судя по всему, постепенное снижение активности Т-супрессоров способствует активации В-системы иммунитета, что представляет собой ключевой этап в развитии аллергических реакций. Анализ показателей

фагоцитоза характеризующего неспецифическое звено иммунитета, в группе больных с БА+COVID-19, показал достоверное ФАН до  $24,32 \pm 0,79$  мг/%, что в 2 раза ↓ чем у детей с БА ( $p < 0,001$ ).

Результаты исследования гуморального иммунитета у больных представлены в таблице 3.4.2. У детей, больных БА концентрация IgA ↓ до  $94,4 \pm 1,89$  мг/% и IgG до  $792,23 \pm 9,02$  мг/%, а содержание IgM ↑ до  $120,43 \pm 2,39$  мг/% (в КГ=  $107,9 \pm 3,6$  мг/%;  $938,3 \pm 17,6$  мг/% и  $90,7 \pm 2,8$  мг/% соответственно) ( $p < 0,001$ ).

При БА+COVID-19 выявлялись наиболее выраженные изменения со стороны изучаемых показателей, а именно: уровень IgA снизился до  $72,7 \pm 1,85$  мг/% и IgG до  $613,63 \pm 4,74$  мг/%, а содержание IgM повышалась до  $150,37 \pm 2,3$  мг/%.

Результаты анализа цитокинового статуса представлены в таблице 3.4.3. Из таблицы видно, что у детей с БА уровень продукции IL-4 значительно увеличивается ( $p < 0,01$ ) и составляет  $21,3 \pm 0,34$  нг/мл по сравнению со КГ. У пациентов с БА+COVID-19 уровень IL-4 достигает  $38,62 \pm 1,07$  нг/мл. Наблюдается закономерное увеличение противовоспалительного цитокина IL-4 во всех исследованных группах, однако наиболее выраженное увеличение отмечается у пациентов с БА+COVID-19 превышая норму в 8,4 раза. IL-8, также являющийся сильным медиатором воспаления, он относится к группе хемокинов. Под влиянием бактериальных эндотоксинов и цитокинов, особенно фактора некроза опухоли (TNF), происходит синтез IL-8. Этот цитокин играет важную роль в создании градиента, необходимого для хемотаксиса фагоцитирующих клеток. IL-8 является значимым медиатором воспалительных процессов в легких. В ходе исследования уровня IL-8 у детей с БА было выявлено его значительное ↑ ( $p < 0,001$ ) до  $89,54 \pm 2,45$  нг/мл по сравнению с КГ. У пациентов с БА+COVID-19 уровень IL-8 ↑ до  $112,5 \pm 2,77$  нг/мл. Наблюдается закономерное ↑ противовоспалительного цитокина IL-8 во всех

исследованных группах, однако наиболее выражено оно у пациентов с БА+COVID-19, превышая норму в 5,6 раз.

Одним из основных механизмов защиты организма от вирусных и бактериальных инфекций является его собственная система интерферонов. Большинство патогенных микроорганизмов способны вызывать выработку интерферонов. Вскоре после первых циклов размножения возбудителя в клетках активируется экспрессия множества генов интерферона, что приводит к образованию как сывороточного интерферона, так и активированных лейкоцитов, способствующих его продукции, в крови.

В ходе наших исследований, направленных на изучение уровня интерферона- $\gamma$  у обследованных пациентов, был выявлен значительный дефицит его содержания. У детей с БА средний уровень сывороточного IFN $\gamma$  составил  $21,64 \pm 0,63$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), в то время как у детей с БА+COVID-19 этот показатель оказался равным  $10,5 \pm 0,53$  нг/мл. Эти значения оказались в 1,6-1,8-2,2 раза  $\downarrow$ , чем у КГ ( $p$  во всех случаях от  $< 0,01$  до  $< 0,001$ ). Наиболее выраженное снижение наблюдалось у пациентов с БА+COVID-19. Снижение продукции IFN $\gamma$ , вероятно, способствует длительному рецидивирующему течению заболевания.

В нашем исследовании было выявлено, что увеличение концентрации IL-4 на фоне устойчивого снижения уровней IFN $\gamma$  свидетельствует о доминировании Th2-типа иммунного ответа. Это может косвенно указывать на наличие иммунопатологических изменений, которые приводят к нарушению дифференцировки Т-хелперов и развитию иммуносупрессии. В наших исследованиях уровень TNF $\alpha$  у детей с БА+COVID-19 был значительно  $\uparrow$ , составив  $104,7 \pm 2,04$  нг/мл, что в 3,8 раза выше, чем в КГ ( $P < 0,001$ ). У пациентов с БА уровень TNF $\alpha$  составил  $62,5 \pm 1,16$  нг/мл по сравнению с  $28,4 \pm 1,5$  нг/мл в КГ ( $P < 0,001$ ), что указывает на  $\uparrow$  активности макрофагов, участвующих в поддержании воспалительного процесса.

По данным ряда исследований, на течение иммунопатологических процессов может влиять изменение баланса макро- и микроэлементов в

организме, приводящее к формированию иммунодефицитных состояний, нарушению окислительно-восстановительных процессов на клеточном уровне. В последние десятилетия распространенность дисбаланса микро- и макроэлементов среди детей значительно увеличилась, что связано, в основном, с изменением рациона питания и экологической обстановки. Вследствие этого, в течение последних лет активно обсуждается влияние дисэлементозов не только на здоровье детей, но и на возникновение и течение ряда патологических процессов. Поэтому столь значимый интерес представляет исследование содержания микро- и макроэлементов в сыворотке крови у детей, страдающих БА.

В ходе проведенного нами исследования было изучено состояние макро- и микроэлементов в сыворотке крови. У детей с БА имелось достоверное отличие от детей, включенных в группу контроля.

У больных БА отмечается снижение уровня магния (37,76 и 40,82 ммоль/л;  $p = 0,01$ ), Кальция (1,9 и 1,7 ммоль/л;  $p < 0,0001$ ) и Цинка (45,28 и 42,56 мг/дл,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с детьми, контроля.

Показатели Фосфора (2,5 и 2,17 ммоль/л  $p < 0,0001$ ) и Калия (3,27 и 3,18 ммоль/л  $p = 0,0002$ ), напротив, были выше у детей, страдающих БА, по отношению к группе контроля.

Подробный анализ содержания данных элементов в зависимости от тяжести течения заболевания позволил выявить ряд особенностей микро- и макроэлементного гомеостаза обследованных пациентов.

Магний является одним из наиболее значимых макроэлементов, принимающих активное участие в большинстве метаболических процессов. Все ферментативные реакции с участием аденозинтрифосфата имеют абсолютную потребность в  $Mg^{++}$ .

Установлено, что у больных БА содержание Магния в сыворотке крови было достоверно ниже, чем в контрольной группе ( $p = 0,001$ ). При этом максимальное снижение концентрации данного макроэлемента было отмечено у пациентов со среднетяжелым течением заболевания, особенно у

детей перенёсших COVID-19 (32,45 [38,56; 42,27] ммоль/л). У детей с БА также имело место снижение уровня Магния и его значения варьировали от 38,24 до 47,37 ( $p = 0,03$ ).

Магний блокирует потенциал- и агонист- зависимые кальциевые каналы, мобилизацию кальция из внутриклеточных депо под влиянием инозитолтрифосфат, а также активирует Са-АТФазу, удаляющую повышенную концентрацию этого катиона из цитоплазмы клеток. Еще одной внутриклеточной мишенью для Магния являются циклические нуклеотиды, он активирует аденилатциклазу, катализирующую образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ингибирует дегрануляцию тучных клеток, что обеспечивает расслабление гладких мышц бронхов. По данным исследователей при дефиците Магния возникают условия, при котором происходит избыточная активация перекисного окисления липидов. Все эти процессы участвуют в формировании синдрома гиперреактивности бронхов. Поэтому снижение его концентрации у больных, страдающих БА, может являться предрасполагающим фактором к формированию бронхобструкции.

Особое внимание нами было уделено также изучению уровня фосфора у обследованных детей. Так, в группе больных, страдающих БА отмечалось значительное его повышение в сыворотке крови по сравнению с группой контроля (рис. 3.5.2.).

У больных 1-й группы со среднетяжелым течением заболевания уровень Фосфора был выше (2,91 [1,97; 2,56] ммоль/л;  $p = 0,002$ ), чем у детей 2-й группы (2,44 [2,31; 1,77] ммоль/л;  $p = 0,02$ ). Однако, из представленного графика видно, что средние значения данного макроэлемента у больных с тяжелыми проявлениями заболевания несколько ниже, чем у пациентов со среднетяжелым и легким течением БА. Возможно это связано с тем, что процессы ремоделирования тканей у больных с тяжелыми проявлениями заболевания уже частично завершены и снижена активность ферментативных систем в связи с истощением их компенсаторных возможностей.

В ходе нашего исследования было установлено, что содержание  $\text{Ca}^+$  у больных БА имеет достоверные отличия от детей контрольной группы ( $p < 0,0001$ ). Уровень Кальция в крови был одинаково снижено в обеих группах (1,9 и 1,7 ммоль/л). При тяжелой БА уровень кальция снижался больше, чем при легкой и среднетяжелой степени и можно предположить, что столь выраженное снижение его концентрации может быть обусловлено истощением пула кальция в организме больного ребенка.

В последние годы активно изучается роль Цинка в патогенезе atopических заболеваний. Причем многими авторами было показано, что наибольшую клиническую роль имеют цинкдефицитные состояния. В полученных нами результатах значения цинка у больных 1-й группы с тяжелым течением БА (43,9 мг/дл;  $p = 0,0002$ ), среднетяжелым (44,28 мг/дл;  $p = 0,0002$ ) и легким (47,3 мг/дл;  $p = 0,0002$ ), а у детей 2-й группы с тяжелым течением БА (39,7 мг/дл;  $p = 0,0002$ ), среднетяжелым (41,2 мг/дл;  $p = 0,0002$ ) и легким (44,6 мг/дл;  $p = 0,0002$ ), превышали показатели по сравнению с группой контроля (67,27 мг/дл;  $p = 0,0002$ ).

По анамнестическим данным, пациенты 1-й группы во время заражения COVID-19 принимали препараты цинка в течение 1 месяца. Лишь у 16 (22,2%) больных наблюдалось резкое снижение уровня цинка. По нашему мнению это связано отказом от приема препаратов цинка. В обеих группах отмечалось незначительное снижение цинка независимо от тяжести БА.

Снижение концентрации цинка во всех исследуемых группах, вероятно, обусловлено повышенным его расходом в процессе их клеточной регенерации, так как при хроническом воспалении в респираторном тракте происходит постоянная гибель клеток. В то время этот катион участвует в синтезе нуклеиновых кислот и белков в составе различных ферментов (в частности, РНК- и ДНК-полимеразы и др.) [107; - С. 49], что позволяет отнести цинк к ингибиторам апоптоза [9; - С. 65-73].

Дальнейший подробный анализ полученных нами данных выявил, что у пациентов с тяжелым течением БА отмечаются значимые отличия в содержании макроэлемента Калия по сравнению с группой контроля трехкратное увеличение содержания Калия в обеих группах по сравнению с контрольной группой. По данным литературы повышение уровня Калия приводит к гиперактивности бронхов и может усугубить клиническое течение БА [16; - С. 56-59].

Таким образом, установлено, что у детей с БА в сыворотке крови отмечается снижение концентрации Магния, Цинка и Кальция. В то время как показатели уровней Фосфора и Калия были повышены по отношению к контрольным значениям.

У больных БА, которые перенесли короновиральную инфекцию имел место дисэлементоз, наиболее выраженный в период обострения. Снижение концентрации Магния, по-видимому, связан с нарушением функции ионтранспортных систем цитоплазматических мембран и является фактором, лимитирующим активность внутриклеточной антирадикальной защиты. При этом нарушение гомеостаза Кальция и дефицит в организме Цинка являются маркерами апоптоза.

Таким образом, при хроническом воспалении, каким является бронхиальная астма, в респираторном тракте имеются предпосылки для преждевременной клеточной гибели (в частности, эндотелиоцитов и эпителиальных клеток), приводящий на начальном этапе к истончению, а в последующем - к утолщению и ремоделированию бронхиальной стенки, свидетельствуют о пролонгировании воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

Методикой исследования лимфоцитов предусмотрено, что в процессе культивирования клетки оказываются в стрессовых условиях из-за снижения питательных компонентов в среде, вследствие чего запускается процесс апоптоза. В иммунной системе чаще других реализуются три формы

апоптоза: гибель клеток вследствие дефицита ростовых факторов, апоптоз, вызванный глюкокортикоидами и другими агентами со сходным действием, и «активационный» апоптоз, развивающийся вследствие дисбаланса активационных сигналов или по другим причинам, обуславливающим включение программы гибели клетки при их активации.

В нашем исследовании спонтанную активацию апоптоза можно наблюдать в первые дни культивирования, однако она не значительна. А уже на 6 сутки культивирования отмечается значительное увеличение апоптотических клеток. Показано, что в культуре лимфоцитов при патологии, динамика этого процесса нарушена. С целью характеристики биохимических параметров апоптоза, проводилось сравнение содержания апоптотических клеток на 6 сутки культивирования (рис.3.6.1). Было установлено, что апоптоз Т-лимфоцитов больных астмой проявляется по-разному в зависимости от степени тяжести заболевания и также зависит от того, переболел ли COVID-19. У детей с легкой формой астмы уровень апоптоза лимфоцитов оказался ниже ( $6,37 \pm 0,21$ ) по сравнению с контрольной группой ( $9,23 \pm 1,87$ ). Количество апоптотических клеток у детей с тяжелой астмой составило  $12,81 \pm 3,45$ .

Одной из задач нашего исследования было изучение состояния апоптоза у детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19. Нами было оценено состояние апоптоза у 58 пациентов. На ранней стадии апоптоза происходят изменения в плазматической мембране клетки. В апоптотических клетках происходит транслокация мембранного фосфолипида фосфатидилсерина (PS) с внутренней стороны плазматической мембраны на ее внешнюю сторону. В проведенном исследовании было установлено, что на 6 сутки культивирования в контроле число клеток с ранними проявлениями апоптоза достигает 60%. У больных с БА количество таких лимфоцитов составило 29%, а у больных с БА+COVID-19 – 36%.

В табл. 3.6.1 представлены средние уровни концентрации сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток крови детей

с БА и дети с БА+COVID-19, сравнение которых выявило статистически достоверные отличия.

У пациентов с БА среднее содержание sCD95 было выше, а sFASL — несколько ниже, чем в группе сравнения (соответственно  $573,82 \pm 23,12$  и  $396,2 \pm 3,8$  pg/ml,  $0,14 \pm 0,04$  и  $0,2 \pm 0,01$  pg/ml), также наблюдалась сопряженность уровня sCD95 у детей с БА+COVID-19. Средняя концентрация TRAIL у детей с БА, перенесших COVID-19, была ниже, чем в контрольной группе ( $431,24 \pm 28,31$  против  $702,8 \pm 6,2$  пг/мл), и ее уровень был связан с обострением, длительностью и тяжестью астмы.

Представление мембранного белка CD30 связано с дифференцировочным и активационным этапом Т-клеток человека, продуцирующих цитокины, характерные для Th2-клеток [122; - С. 702-712]. Средний уровень растворимой молекулы sCD30 у детей с БА был достоверно выше референтного уровня (соответственно  $60,9 \pm 4,7$  и  $32,6 \pm 0,2$  U/ml), а у детей с БА перенесших COVID-19 превышали контрольные значения в 2 раза, также наблюдалась сопряженность уровня исследуемого показателя с длительностью, тяжестью течения и рецидивом болезни.

Высвобождение В-лимфоцитами растворимой CD40 предполагает ингибицию синтеза матричной РНК лиганда — CD154 [122; - С. 702-712]. Средняя концентрация sCD40 у детей с БА и у детей с БА+COVID-19 были ниже, чем в группе сравнения (соответственно  $25,41 \pm 2,73$ ;  $22,95 \pm 2,52$  и  $35,3 \pm 0,4$  pg/ml).

В патогенезе БА, важное место занимает вторичная иммуносупрессия, в развитии которой предполагается нарушение апоптотических процессов, в частности связанная с эффектом негативной активации. Выявленные изменения в содержании sCD30 и sCD95 у обследованных нами детей могут отражать стойкую активацию Th2-лимфоцитов и свидетельствовать о супрессии Th1-ответа, характерных при атопии. Указанные изменения являются также предрасполагающим фактором, способствующим

инфицированию, и наиболее выражены при длительном и тяжелом течении БА.

Таким образом, результаты исследования выявили достоверные изменения содержания сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток у детей с БА и у детей которые перенесли COVID-19. Установлены достоверные отличия концентрации указанных показателей от их референтных уровней, наиболее выраженные при тяжелом течении болезни, в стадии обострения, а также при наличии COVID-19, свидетельствующие об изменениях процесса как FAS-, так и TRAIL-индуцированного апоптоза провоспалительных и иммунокомпетентных клеток при БА. Между исследованными показателями установлены множественные корреляционные взаимосвязи, что указывает на взаимообусловленность процессов рецепции (активации) и элиминации (апоптоза) в патогенезе БА у детей. Выявленная устойчивость иммунокомпетентных клеток к апоптозу как в фазе инициации, так и в эффекторной фазе может иметь патогенетическое значение в персистенции аллергического воспаления, что согласуется с данными других исследователей. Склонность к частой заболеваемости респираторными инфекциями детей с БА объясняет развитие вторичной иммуносупрессии, в формировании которой существенное значение может принадлежать нарушениям процессов апоптоза иммунных клеток, выявленным у обследованных детей.

Таким образом, оценка уровня сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности БА у детей после перенесенной короновиральной инфекции, служить методом иммуномониторинга и прогностическим критерием отбора пациентов для проведения иммунотерапии, а также дополнительным обоснованием своевременного и адекватного назначения

противовоспалительной терапии с целью достижения контроля над симптомами БА.

Для мониторинга эффективности проводимого лечения в целях профилактики обострений и предупреждения прогрессирования заболевания очень важным является своевременное выявление изменений проходимости бронхов с использованием современных методов диагностики. Многообразие имеющейся аппаратуры для исследования параметров внешнего дыхания ставит перед специалистами вопрос выбора качественных, отвечающих современным стандартам и надежных в эксплуатации приборов. Для врачей, работающих с детьми, к этим требованиям добавляется еще учет возрастных особенностей их пациентов. На сегодняшний день методом исследования, который отвечает всем этим требованиям относится бодиплетизмография.

Для оценки функции внешнего дыхания всем детям в исследуемых группах была проведена компьютерная спирография. Наиболее выраженные спирометрические отклонения выявлены у детей I группы. Показатель ФЖЕЛ в этой группе составил  $62,8 \pm 0,82\%$ , что в 1,63 раза ниже, чем в группе контроля ( $102,8 \pm 2,4\%$ ) и в 1,18 раза меньше, чем во 2-й группе ( $74,12 \pm 1,8\%$ ). Показатели ОФВ1 у детей в группе с БА + COVID-19 составили  $63,1 \pm 0,9\%$ , что в 1,6 раз ниже чем в КГ ( $101,5 \pm 3,1\%$ ) и 1,2 раз ниже чем в группа БА ( $73,7 \pm 1,3\%$ ). Индекс Тиффно в 1-й группе составил  $68,75 \pm 1,8\%$ , что в 1,3 раз ниже чем в КГ ( $87,4 \pm 3,2\%$ ), а у детей с БА этот показатель составил  $77,4 \pm 1,2\%$ .

Исследование спирометрических показателей в бронхах крупного, среднего и мелкого калибра (МОС 25,50,75), наиболее выраженные изменения были выявлены в бронхах среднего калибра. МОС 50 у детей в первой группе составила  $44,5 \pm 0,86\%$ , что в 2,1 раза ниже, чем в КГ ( $93,74 \pm 1,7\%$ ), а у детей во второй группе показатели МОС50  $51,45 \pm 2,1\%$ .

На основании полученных данных мы установили, что у детей 2-й группе 83 (78,3%) превалировал обструктивный тип нарушения вентиляции

легких, а у детей 1-й группе 42 (58,3%), рестриктивный тип нарушения вентиляции легких в 1-й группе составил 21 (29,2%), а во 2-й – 16 (15,1%), также во всех группах отмечался более низкий смешанный тип нарушения вентиляции: 9 (12,5%) и 7 (6,6%).

Исходное исследование ФВД показало достоверное снижение всех показателей, у всех детей. Наиболее выраженные нарушения и более выраженное снижение МОС25 отмечались у детей 1-й группы, что свидетельствует о проксимальном типе обструкции. Спирометрические исследования показывают снижение как объемных, так и скоростных параметров.

Наши исследования функции внешнего дыхания выявили изменения легочной вентиляции, связанные с различными стадиями обострения бронхиальной астмы. Во время обострения заболевания наблюдаются обструктивные нарушения, которые проявляются в снижении форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1) ( $57,3 \pm 1,8$ ;  $68,4 \pm 1,9$ ) и пиковой скорости выдоха ( $68,1 \pm 1,4$ ;  $77,8 \pm 2,8$ ). Также зафиксировано снижение максимальных объемных скоростей выдоха на всех уровнях респираторного тракта. Наибольшие нарушения были замечены в бронхах мелкого калибра, что проявляется в снижении отношения ОФВ1 к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) ( $62,1 \pm 1,7$ ;  $69,4 \pm 2,2\%$ ).

Степень изменения параметров легочной функции детей 1-й группы зависела от тяжести клинических проявлений при обострении бронхиальной астмы. Наименьшие отклонения показателей легочной вентиляции были зафиксированы при легкой форме БА, когда форсированная жизненная емкость легких составила  $73,5 \pm 2,8\%$ , ОФВ1 —  $71,2 \pm 3,1\%$ , пиковая скорость выдоха —  $91,5 \pm 4,2\%$ , а объемные скорости форсированного выдоха на различных уровнях респираторного тракта (ОФВ1/ФЖЕЛ) варьировали от 62,4% до 68,8%.

При обострение средней тяжести болезни наблюдались выраженные обструктивные расстройства, проявляющиеся снижением форсированной

жизненной емкости легких ( $65,6 \pm 3,1\%$ ), ОФВ1 ( $67,6 \pm 2,7\%$ ) и нарушением бронхиальной проходимости в периферических отделах дыхательной системы.

Тяжелый приступ сопровождался тахипноэ ( $25,4 \pm 1,2$  дыхательных движений в минуту) и резким ухудшением бронхиальной проходимости, что подтверждается показателями форсированной жизненной емкости легких ( $60,4 \pm 2,3\%$ ) и ОФВ1 ( $59,8 \pm 2,5\%$ ). В этой группе также было отмечено снижение жизненной емкости легких ( $75,6 \pm 2,3\%$ ). Эти данные свидетельствуют о развитии диффузного и генерализованного бронхоспазма во время обострения БА.

Нами также были изучены показатели функции внешнего дыхания детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией.

У детей группы сравнения нарушения вентиляции при легкой БА практически отсутствовали. Ремиссия среднетяжелой БА характеризовалась незначительными нарушениями, обусловленными уменьшением ФЖЕЛ ( $73,9 \pm 3,4\%$ ) и ОФВ1 ( $81,8 \pm 3,2\%$ ). Наиболее серьезные нарушения респираторной функции зафиксированы в ремиссию тяжелой астмы. О пролонгированной дисфункции свидетельствовало стойкое снижение жизненной емкости легких ( $80,8 \pm 3,9\%$ ) и бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ= $65,3 \pm 2,7\%$ , ОФВ, $=68,0 \pm 4,6\%$ ).

У детей, которые в течение нескольких лет страдают БА, наблюдалось более значительное снижение объемных и скоростных показателей, что может указывать на ремоделирование стенок бронхов и легочной паренхимы вследствие частых рецидивов и продолжительного течения болезни.

У пациентов с единичным приступом наблюдалось лишь учащение дыхания. Тогда как, у детей с затяжным приступом или серией приступов было зафиксировано брадипноэ. Это может свидетельствовать о том, что больные с выраженной и продолжительной обструкцией, вероятно, адаптируются к сниженным вентиляционным возможностям, перестраивая

свой дыхательный паттерн для достижения максимальной экономичности и эффективности в отношении газообмена и работы дыхательной системы.

Повышение бронхиального сопротивления и, как следствие, увеличение динамической работы дыхания побуждает пациентов дышать глубже и реже. Этот процесс, вероятно, поддерживается увеличением растяжимости легочной ткани и расширением «мертвого пространства».

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдается респираторная дисфункция, проявляющаяся обструктивными нарушениями, которые сохраняются даже в период ремиссии. Это свидетельствует о длительном персистирующем воспалительном процессе в бронхолегочной системе. Развитие тяжелой бронхиальной обструкции приводит к значительному снижению резервных и предельных возможностей дыхательного аппарата, что подтверждается уменьшением жизненной емкости легких на одну треть.

Одной из задач нашего исследования было проведение бодиплетизмографического анализа. Согласно полученным данным, наиболее выраженные изменения наблюдались в параметре бронхиального сопротивления на выдохе, повышение которого зафиксировано у 25 детей (36,7%). Также было отмечено увеличение общего бронхиального сопротивления у 15 пациентов (22,1%) и сопротивления на вдохе — у 9 детей (13,2%).

По результатам бодиплетизмографии в группе пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) зафиксировано в 8 случаях (10,2%). Высокие значения остаточного объема легких (ООЛ) и связанные с этим изменения в структуре ОЕЛ выявлены у 8 детей (10,2%). Повышение соотношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 7 пациентов (9,0%).

Анализ показателей бодиплетизмографии выявил значительные различия между детьми с бронхиальной астмой (основная группа) и здоровыми детьми (контрольная группа), что свидетельствует о нарушении

легочной функции и повышенном сопротивлении дыхательных путей у пациентов с БА.

Результаты бодиплетизмографии у детей с бронхиальной астмой (БА) демонстрируют значительные отклонения от нормы, что свидетельствует о выраженных изменениях в функции легких. У пациентов с БА отмечается снижение средней объемной скорости на уровне мелких бронхов, что указывает на нарушение проходимости дыхательных путей. Это подтверждается увеличением общего и остаточного объема легких, а также их соотношения, что свидетельствует о развитии гиперинфляции – патологического состояния, при котором в легких задерживается избыточное количество воздуха.

Снижение средней объемной скорости на уровне малых бронхов (СОС25-75) В группе с БА: 74,6% от должного, в контрольной группе: 89,4% от должного. Это свидетельствует о нарушении проходимости мелких дыхательных путей, что характерно для обструктивных заболеваний, таких как БА.

Увеличение общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ): ОЕЛ в группе с БА: 113,1% (против 101,0% в контроле,  $P < 0,001$ ). ООЛ в группе с БА: 119,6% (против 98,1% в контроле,  $P < 0,001$ ). Повышение этих показателей свидетельствует о гиперинфляции легких, что является следствием хронической обструкции дыхательных путей и характерно для БА. Повышение отношения остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) 110,5% в группе БА против 94,1% в контроле ( $P < 0,001$ ). Это указывает на повышенную воздушную ловушку и развитие гиперинфляции, что характерно для пациентов с длительным воспалением в дыхательных путях. Увеличение внутригрудного объема (ВГО) 104,7% у детей с БА против 89,4% в контроле ( $P < 0,001$ ). Это подтверждает нарушение бронхиальной проходимости и тенденцию к задержке воздуха в легких.

Увеличение сопротивления дыхательных путей ( $R_{aw}$ ,  $R_{rs5}$ ,  $Z_{rs5}$ ,  $A_X$ )  $R_{aw}$  (аэродинамическое сопротивление): 0,34 кПа·с/л у детей с БА против 0,2

кПа·с/л в контроле ( $P < 0,001$ ). Rrs5 (респираторное сопротивление на частоте 5 Гц): 131,0% от должного у пациентов с БА против 102,0% в контроле ( $P < 0,001$ ). AX (реактансная площадь) – показатель выраженности обструкции: 0,41 кПа/л у детей с БА против 0,18 кПа/л в контроле ( $P < 0,001$ ). Zrs5 (импеданс легких) также выше у детей с БА: 138,5% против 106,4% в контроле ( $P < 0,001$ ).

Вывод: у пациентов с БА отмечается повышенное сопротивление дыхательных путей, что связано с воспалением, отеком и гиперреактивностью бронхов.

Изменение эластических свойств легких (fres, DXrs5, deltaXrs5), резонансная частота легких (fres) – показатель бронхиальной обструкции: 19,0 Гц у детей с БА против 9,0 Гц в контроле ( $P < 0,001$ ). DXrs5 (разница в реактансах): 0,15 кПа·с/л против 0,04 кПа·с/л ( $P < 0,001$ ). deltaXrs5 также выше у детей с БА (0,14 против 0,09 кПа·с/л,  $P < 0,001$ ), что указывает на повышенную жесткость легких и снижение их эластичности. Отсутствие значимых различий по индексу Co5 (соотношение между реактивными и резистивными компонентами дыхательных путей) практически не отличался в обеих группах (0,70 против 0,72,  $P = 0,890$ ). Это свидетельствует о том, что несмотря на выраженные изменения в бронхиальной проходимости, основные механизмы регулирования дыхания остаются относительно сохранными.

Таким образом, у детей с БА наблюдаются выраженные признаки бронхиальной обструкции, гиперинфляции легких и повышенного сопротивления дыхательных путей. Наиболее значимые изменения выявлены в мелких дыхательных путях, что подтверждается снижением СОС25-75 и увеличением Rrs5, AX и fres. Эти изменения требуют индивидуального подхода к лечению, направленного на улучшение бронхиальной проходимости, снижение воспаления и предотвращение прогрессирования дыхательных нарушений. Полученные результаты подтверждают

необходимость длительного мониторинга функции дыхания у детей с БА, особенно в условиях перенесенной коронавирусной инфекции.

Анализ параметров бронхиального сопротивления показал, что наиболее значимые изменения касались бронхиального сопротивления на выдохе: его повышение отмечено у 36 детей (46,2%). Увеличение общего бронхиального сопротивления выявлено у 29 пациентов (37,2%), а высокие значения бронхиального сопротивления на вдохе наблюдались у 22 детей (28,2%).

Результаты анализа, проведенного среди детей с бронхиальной астмой, выявили нарушения респираторной функции легких у 84 пациентов (79,2%). Использование классической спирометрии позволило диагностировать обструктивные нарушения у 59 детей (55,6%).

В группе пациентов, у которых показатели спирометрии находились в пределах нормы, включение метода бодиплетизмографии в диагностический комплекс позволило дополнительно выявить обструктивные нарушения у 22 детей (25,4%).

Анализ операционных характеристик тестов, проведенный в общей группе детей с бронхиальной астмой с использованием ROC-анализа, показал, что информативность спирометрии является невысокой.

Сопоставление результатов диагностических тестов с использованием ROC-анализа в общей группе больных бронхиальной астмой (БА) показало, что показатель Delta (Rrs5-Rrs20) при бодиплетизмографии (БПГ) имеет большую площадь под ROC-кривой (AUC), что подтверждает более высокую информативность данного метода.

Сравнительный анализ ROC-кривых диагностической способности методов в разных группах пациентов с БА выявил высокие показатели информативности БПГ в обеих группах, с незначительным преобладанием показателей чувствительности и AUC у пациентов с астмой среднетяжелого течения. Операционные характеристики БПГ оказались несколько выше в

этой группе, что свидетельствует о большей диагностической эффективности методики у данных пациентов.

Диапазон значений AUC для БПГ (0,8–0,9) характеризует метод как высокоинформативную модель с хорошей прогностической способностью. Проведение анализа операционных характеристик тестов продемонстрировало, что БПГ значительно превосходит стандартные методы диагностики по диагностической эффективности и прогностической ценности у детей с БА.

Таким образом, применение БПГ в комплексе с традиционной спирометрией существенно улучшает диагностику респираторных нарушений у пациентов с БА.

Нами было проведено исследование функционального статуса детей, которые на фон бронхиальной астмы перенесли коронавирусную инфекцию. По результатам спирометрии признаки бронхиальной обструкции выявлены у 47 детей (65%).

Из показателей внешнего дыхания наиболее подверженным к изменениям оказался СОС 25-75, который у детей с БА + COVID-19, наиболее подвержена изменениям из показателей внешнего дыхания в группе БА+COVID-19 оказалась СОС 25-75. Снижение данного параметра выявлено у 29 (37,2%) пациентов.

По результатам БПГ, увеличение ОЕЛ установлено в 68 (94,4%) случаях. Высокие показатели ООЛ и исходящие из этого изменения в структуре ОЕЛ наблюдались у 64 (88,8%) детей, повышение отношения ООЛ/ОЕЛ зарегистрировано у 59 (81,9%) пациентов.

Оценка параметров бронхиального сопротивления показала, что наиболее подвержено изменениям бронхиальное сопротивление выдоха, его повышение зарегистрировано у 47 (65,2%) детей, увеличение общего бронхиального сопротивления выявлено у 63 (87,2%) пациентов, высокие показатели бронхиального сопротивления вдоха отмечены у 38 (52,7%) больных.

У детей с бронхиальной астмой (БА), перенесших COVID-19, выявлены значительные изменения функции внешнего дыхания по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о нарушении бронхиальной проходимости, гиперинфляции легких и повышенном сопротивлении дыхательных путей.

Изменения объемных и скоростных показателей дыхания: Объем форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) у детей с БА составил 96% [88,0; 108,1] от должных значений, тогда как в контрольной группе этот показатель был выше — 102,8% [95,0; 110,0] ( $p = 0,190$ ), что не свидетельствует о значимых различиях. Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был значительно ниже у детей с БА — 86% [78,0; 100,0], в то время как в контрольной группе он достигал 101,5% [92,6; 109,0] ( $p < 0,001$ ), что указывает на выраженную бронхиальную обструкцию. Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ также оказалось достоверно ниже у детей с БА — 77,2% [72,6; 81,2] против 86,4% [82,1; 88,4] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие обструктивных нарушений. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) у пациентов с БА была снижена до 75,4% [71,2; 92,4] по сравнению с 98,4% [94,6; 99,4] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что указывает на ограничение скорости воздушного потока.

Изменения проходимости мелких дыхательных путей: Скорость форсированного выдоха на уровне малых бронхов (СОС25-75) была значительно снижена у детей с БА (74,6% [61,7; 87] против 89,4% [82,2; 96,8] в контрольной группе,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о поражении периферических бронхов. Признаки гиперинфляции легких: Общая емкость легких (ОЕЛ) была выше у детей с БА — 113,1% [103,9; 121,0] по сравнению с 101,0% [95,0; 107,7] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Остаточный объем легких (ООЛ) также оказался увеличен — 119,6% [102,5; 137] против 98,1% [87,8; 110] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Соотношение ООЛ/ОЕЛ у детей с БА достигало 110,5% [97,7; 121,0], что значительно выше, чем у здоровых

сверстников (94,1% [87,1; 105,0],  $p < 0,001$ ), указывая на избыточное накопление остаточного воздуха и гиперинфляцию легких.

Повышенное сопротивление дыхательных путей: Аэродинамическое сопротивление ( $R_{aw1}$ ) у пациентов с БА составило 0,34 кПа·с/л [0,25; 0,41], что значительно выше, чем в контрольной группе — 0,2 кПа·с/л [0,15; 0,24] ( $p < 0,001$ ). Общая бронхиальная резистентность ( $Z_{rs5}$ ) была повышена до 138,5% [113,0; 167,0] у детей с БА против 106,4% [97,2; 122,0] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Резистентность дыхательных путей на частоте 5 Гц ( $R_{rs5}$ ) оказалась выше у пациентов с БА — 131,0% [106,0; 169,0], тогда как в контрольной группе она составляла 102,0% [87,1; 112,0] ( $p < 0,001$ ).

Изменения эластических свойств легких: Резонансная частота ( $f_{res}$ ) у детей с БА достигала 19,0 Гц [12,0; 28,0], тогда как в контрольной группе этот показатель был значительно ниже — 9,0 Гц [7,0; 11,0] ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о снижении эластичности легочной ткани. Амплитуда реактивного сопротивления ( $A_X$ ), отражающая жесткость дыхательной системы, у детей с БА составляла 0,41 кПа/л [0,27; 0,52] против 0,18 кПа/л [0,15; 0,21] в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), что подтверждает наличие выраженных изменений механики дыхания.

Несмотря на то, что методом спирографии были получены аналогичные показатели, у обследуемых детей после применения сальбутамола ООЛ находился в пределах референтных значений, выявленная достоверная разница в сторону увеличения данного критерия у пациентов с БА свидетельствует о наличии патологического процесса именно в мелких бронхах.

Анализ данных диагностической способности бодиплетизмографии в общей группе пациентов с бронхиальной астмой показал, что информативность метода превосходит спирометрию. Точка отсечения (cut-off value) для наиболее подверженного изменениям показателя бронхиального сопротивления на выдохе ( $R_{awex}$ ) установлена на уровне 0,30 кПа·с/л. При этом чувствительность метода составила 42%, а специфичность

— 100%. Площадь под ROC-кривой (AUC) для данного параметра составила  $0,767 \pm 0,036$  (95% доверительный интервал: 0,696–0,837), что подтверждает более высокую диагностическую ценность БПГ.

Бодиплетизмографическое исследование у пациентов со среднетяжёлым течением бронхиальной астмы, перенесших COVID-19, выявило увеличение общей ёмкости лёгких (ОЁЛ) у 8 детей (10,2%). У стольких же пациентов (10,2%) зафиксированы высокие показатели остаточного объёма лёгких (ООЛ) и связанные с этим изменения в структуре ОЁЛ. Кроме того, у 7 пациентов (9,0%) отмечено повышение соотношения ООЛ/ОЁЛ.

Анализ бронхиального сопротивления показал, что наиболее выраженные изменения затрагивали сопротивление на выдохе, которое оказалось повышенным у 36 детей (46,2%). Общее бронхиальное сопротивление увеличилось у 29 пациентов (37,2%), а повышенные значения бронхиального сопротивления на вдохе зафиксированы у 22 детей (28,2%).

Проведение сравнительного анализа кривых, характеризующих диагностическую способность тестов в обеих группах, выявило значимые различия. При этом точки отсечения (cut-off value) параметров соответствовали значениям, установленным при исследовании в общей группе больных БА.

Полученные результаты показали, что в 1-й группе пациентов информативность стандартной спирометрии оказалась низкой. Для оценки операционных характеристик методов диагностики все респонденты были разделены на подгруппы на основании фактического состояния, установленного по данным историй болезни и результатам проведенных тестов

Статистический анализ параметров функции внешнего дыхания продемонстрировал наличие значимых различий по всем рассматриваемым параметрам. В группе контроля значения показателей функциональных тестов не превышали нормальные значения.

Проведение БПГ в общей группе больных БА позволило выявить обструктивные изменения, локализующиеся в центральных дыхательных путях у 16 (10,9%) пациентов, смешанная обструкция установлена у 7 (4,8%) больных. Нарушения на уровне периферических дыхательных путей диагностированы у 80 (54,7%) детей, при этом у 45 (30,8%) пациентов выявлены ранние признаки патологии дистальных отделов бронхов. Частота поражения дыхательных путей на уровне мелких бронхов была выше в обеих группах при длительности заболевания более 5 лет, обструктивные нарушения, локализующиеся в средних бронхах, а также смешанная обструкция наблюдались у детей 1-й группы несколько чаще.

Дополнительно у детей с БА выявлены признаки гиперинфляции легких, что подтверждается увеличением общей емкости легких (ОЕЛ) и остаточного объема легких (ООЛ). Соотношение остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) также было значительно выше, чем в контрольной группе, что свидетельствует о выраженном нарушении дыхательной механики и увеличении объема «захваченного» воздуха в легких.

Показатели сопротивления дыхательных путей ( $R_{aw}$ ,  $R_{rs5}$ ,  $Z_{rs5}$ ) были достоверно выше у детей с БА, что указывает на повышенную жесткость дыхательной системы и увеличение аэродинамического сопротивления. Особенно выражены изменения на низких частотах ( $R_{rs5}$ ), что подтверждает вовлечение мелких бронхов в патологический процесс.

Резонансная частота легких ( $f_{res}$ ), характеризующая эластические свойства дыхательной системы, была значительно выше у детей с БА, что свидетельствует о повышенной жесткости легочной ткани и снижении ее растяжимости. Также отмечено значительное увеличение реактивного сопротивления ( $A_X$ ), что подтверждает нарушение механики дыхания и усиление бронхиальной обструкции.

Таким образом, у детей с БА, перенесших COVID-19, наблюдаются выраженные нарушения бронхиальной проходимости, вентиляционной

функции легких и повышенное сопротивление дыхательных путей, что требует более тщательного контроля заболевания и индивидуального подхода к терапии и реабилитации. Полученные результаты подчеркивают необходимость динамического наблюдения за данной категорией пациентов для предотвращения возможных осложнений и прогрессирования дыхательных нарушений.

Перенесенная коронавирусная инфекция, вероятно, усугубляет воспалительные процессы в бронхолегочной системе, что приводит к ремоделированию дыхательных путей, повышению бронхиального сопротивления и стойкому снижению вентиляционной функции. Длительное воспаление и оксидативный стресс могут оказывать негативное влияние на эластические свойства легочной ткани, усугубляя рестриктивные изменения и снижая адаптационные возможности дыхательной системы.

Наши исследования показали, что у детей с БА, особенно перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдаются значительные изменения макро- и микроэлементного состава крови.

Для выявления взаимосвязи клинического течения болезни с лабораторными данными нами был проведен корреляционный анализ макро- и микроэлементного статуса с показателями функции внешнего дыхания (например, ОФВ1, СОС25-75, ООЛ, ОЕЛ), уровня воспалительных маркеров (С-реактивный белок) и иммунологических параметров (IgE, активность эозинофилов).

Между клиническими и лабораторно-функциональными параметрами детей с БА+COVID-19 имеется два положительных и пять отрицательных взаимосвязей среднего значения, семь положительных и два отрицательных сильных взаимосвязей.

Между продолжительностью свистящего дыхания и  $K^+$  выявлена средняя связь  $r=+0,57$ , а с  $Ca^{++}$  слабая взаимосвязь ( $r= -0,37$ ). Между частотой обострений в год и  $Ca^{++}$  связь составила  $r=-0,42$ , но при этом с  $K^+$  ( $r= +0,8$ ) и с Р ( $r= +0,71$ ) обнаружена сильная взаимосвязь. Выявленные изменения

показывают, что между клиническим проявлением БА и МЭ (калий и фосфор) имеется прямая связь, которая может усугублять течение болезни.

Далее мы изучили корреляционные взаимосвязи между лабораторными и инструментальными данными и степенью тяжести бронхиальной астмы у детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

При этом нами обнаружена достоверная сильная отрицательная взаимосвязь между тяжестью заболевания и уровнем цинка у детей  $r=-0,68$ ,  $r=-0,72$  и  $r=-0,88$  соответственно. У детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией взаимосвязь с данными элементами были слабые.

Взаимосвязь Фосфора и Калия были положительными во всех группах, причем в тяжелой форме БА коэффициенты оказались более высокими ( $r=0,78$  и  $r=0,65$  соответственно). Цинк у всех детей, вне зависимости от тяжести болезни имел выраженную отрицательную корреляцию, которая увеличивалась по мере утяжеления БА (от  $r=0,68$  при легком течении до  $r=-0,88$  при тяжелом).

Изучение взаимосвязи между такими элементами, как Магний и Кальций также показало наличие отрицательной корреляции, особенно выраженную у детей с тяжелой БА.

Эозинофилы и IgE у детей с тяжелым течением БА в сочетании с COVID-19 показало умеренную положительную корреляцию ( $r=0,36$ ).

С прогрессированием тяжести у детей первой группы наблюдается усиление положительных корреляций между фосфором, калием и иммунными показателями (IgE, эозинофилы), что может указывать на их роль в патогенезе заболевания. При этом отрицательная корреляция с цинком, магнием и кальцием усиливается, что свидетельствует о возможных метаболических нарушениях, связанных с течением болезни.

Также у детей с БА, которые не перенесли COVID-19, также выявлены корреляционные взаимосвязи между лабораторно-инструментальными исследованиями и степенью тяжести бронхиальной астмы.

Проведенный анализ показал, что при бронхиальной астме легкого течения имеется положительная корреляция с фосфором, калием и IgE, причем фосфор ( $r=0,54$ ) и калий ( $r=0,42$ ) демонстрировали наибольшие значения. В то же время между цинком ( $r=-0,48$ ), магнием ( $r=-0,15$ ) и кальцием ( $r=-0,456$ ) имелась отрицательная корреляция. По мере утяжеления заболевания корреляционные связи менялись: при средней степени тяжести БА фосфор ( $r=0,56$ ), калий ( $r=0,54$ ), кальций ( $r=0,55$ ) и IgE ( $r=0,47$ ) продолжали демонстрировать положительную связь, но отмечалось нарастание отрицательной корреляции для цинка ( $r=-0,56$ ) и магния ( $r=-0,21$ ).

При тяжелой форме бронхиальной астмы корреляционные связи становились еще более выраженными. Значительно возрастала положительная корреляция между фосфором ( $r=0,68$ ), калием ( $r=0,61$ ), кальцием ( $r=0,57$ ) и IgE ( $r=0,57$ ), что свидетельствует об усилении их влияния на течение заболевания. В то же время цинк ( $r=-0,65$ ), магний ( $r=-0,53$ ) и кальций ( $r=-0,48$ ) демонстрируют наиболее выраженную отрицательную корреляцию.

Таким образом, корреляционная связь между микро- и макроэлементным статусом с клинико-лабораторными показателями у детей с бронхиальной астмой подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению заболевания. Эти данные могут быть использованы для разработки персонализированных схем терапии, направленных на улучшение качества жизни пациентов и снижение частоты обострений.

Ранняя диагностика изменений электролитного баланса позволяет корректировать терапевтические подходы и снижать риск осложнений бронхиальной астмы, особенно у детей перенесших коронавирусную инфекцию.

Наличие сильной положительной корреляции между содержанием фосфора и калия и тяжелым течением БА и средняя положительная связь с

его среднетяжелым течением подчеркивают важность мониторинга данных параметров. Это открывает новые возможности для улучшения диагностики и разработки более целенаправленных терапевтических стратегий.

Далее нами было изучено наличие корреляционных взаимоотношений между содержанием клеток апоптоза и апоптотических клеток. Была выявлена слабая прямая зависимость между уровнями sCD95 и sCD30 ( $r=0,34$ ;  $p<0,05$ ), sFAS и Caspase-1/ICE ( $r=0,28$ ;  $p<0,05$ ), sFAS и Annexin V ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ), обратная корреляционная зависимость между содержанием sCD95 и sFASL ( $r=-0,31$ ;  $p<0,05$ ), sCD30 и sCD40 ( $r=-0,30$ ;  $p<0,05$ ), sCD95 и Caspase-1/ICE ( $r=-0,34$ ;  $p<0,05$ ), sCD95 и Annexin V ( $r=-0,36$ ;  $p<0,05$ ), что характеризует возможные патогенетические взаимосвязи этих показателей в процессе развития аллергического воспаления и может свидетельствовать о нарушении соотношения между активацией и элиминацией иммунокомпетентных и провоспалительных клеток у детей которые перенесли коронавирусную инфекцию на фоне БА.

Выявленные корреляции демонстрируют дисбаланс между активацией и элиминацией иммунных и провоспалительных клеток, что является характерным для детей с БА. Полученные данные подтверждают роль апоптоза в развитии аллергического воспаления и могут служить основой для поиска новых биомаркеров диагностики и прогнозирования течения БА у детей перенесших COVID-19.

Для изучения взаимосвязей между показателями инструментальных исследований и клинических проявлений БА нами был проведен анализ показателей спирометрии с клиническими проявлениями БА.

У всех детей с легким течением БА были установлены слабые обратные корреляционные связи между количеством дневных приступов и скоростными параметрами ОФВ<sub>1</sub> ( $r=-0,18$ ,  $p=0,007$ ), и ПСВ ( $r = -0,20$ ,  $p<0,001$ ), а также с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r = -0,21$ ,  $p<0,001$ ).

Были выявлены слабые отрицательные взаимосвязи между частотой использования короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов с показателями ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,14$ ,  $p = 0,045$ ), а также ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ ( $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ).

Среди больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания были выявлены аналогичные слабые корреляционные взаимосвязи между показателями ОФВ<sub>1</sub> и числом дневных ( $r = -0,32$  и  $r = -0,41$   $p = 0,045$ ) и ночных ( $r = -0,37$ , и  $r = -0,41$   $p=0,032$ ) приступов затрудненного дыхания у детей с БА, которые не болели коронавирусной инфекцией, тогда как у детей с БА перенёсших COVID-19 была выявлена отрицательная связь между частотой ночных приступов удушья и показателями ОФВ<sub>1</sub> ( $r = -0,54$  и  $r = -0,58$   $p = 0,005$  соответственно).

Кроме того, у детей, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию была установлена слабая обратная связь между потребностью пациентов в использовании короткодействующих  $\beta$ 2-агонистов и показателем ФЖЕЛ ( $r = -0,35$ ,  $p = 0,48$ ) (таб.5.2.2.). Выявленная взаимосвязь показывает, что на фоне коронавирусной инфекции у детей с БА усиливаются связи клинических симптомов и показателей спирометрии.

Таким образом, у всех детей вне зависимости от степени тяжести БА имеются слабые взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений заболевания и изменением параметров спирометрии.

Результаты исследования демонстрируют, что незначимые изменения в спирометрических показателях определяются как на начальных этапах БА, так и при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Согласно полученным данным, можно сделать вывод, что у пациентов с легкой БА базовый параметр спирометрии ОФВ<sub>1</sub> обладает низкой информативностью и спирометрическая диагностика должна быть нацелена, прежде всего, на пациентов с более тяжелым течением заболевания.

На сегодняшний день современным и наиболее информативным показателем функции внешнего дыхания является метод бодиплетизмографии (БПГ). К сожалению в нашей республике данный метод

не нашел пока повсеместного применения и мало данных по этому методу исследования среди детей.

При проведении корреляционного анализа между показателями БПГ и клиническими проявлениями БА нами были выявлены значимые положительные взаимосвязи у детей с БА+ COVID-19. Наиболее тесные взаимосвязи установлены между числом дневных приступов и параметром бронхиального сопротивления выдоха. В 2 группе зарегистрированы средний взаимосвязи между клиническими проявлениями астмы и показателями БПГ.

Полученные данные позволяют полагать, что у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне БА, наблюдаются изменения в мелких бронхах и прогрессирование симптомов заболевания сопровождается более выраженным повышением показателей бронхиального сопротивления по результатам БПГ.

Изучение наличия связей в зависимости от степени тяжести установила слабую положительную связь параметра бронхиального сопротивления выдоха у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА ( $r=0,34$  и  $r=0,47$ ,  $p = 0,041$ ), и слабую взаимосвязь показателей у детей с легким течением заболевания ( $r = 0,20$ ,  $p = 0,005$  соответственно).

У всех обследованных больных с БА наиболее значимые взаимосвязи были установлены между клиническими симптомами и показателем бронхиального сопротивления выдоха ( $R_{aw}$ ). Так, в группе пациентов перенёсших COVID-19 на фоне БА среднетяжелого и тяжелого течения были выявлены сильные прямые связи между показателем бронхиального сопротивления выдоха и числом дневных приступов затрудненного дыхания ( $r = 0,58$  и  $r = 0,65$ ,  $p = 0,005$ ). Менее слабая связь между  $R_{aw}^1$  и числом дневных приступов удушья зарегистрирована в группе БА+ COVID-19 легкого течения ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,009$ ).

Таким образом, развитие БА и связь между перенесенной коронавирусной инфекцией и параметрами вентиляции изменили свое направление. В то же время имеются данные о повышении корреляции

между показателями внешней функции дыхания и клиническими симптомами.

На наш взгляд наличие сильной связи между изучаемыми показателями БПГ и тяжестью заболевания свидетельствует о дисбалансе работы вентиляционных функции легких. При тяжелом течение бронхиальной астмы усиливается потребность к кислороду и снижается вентиляционная функция легких, что при значительном ухудшении функционального состояния может служить лимитирующим фактором и основной причиной дыхательной недостаточности.

**Резюмируя** результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что при БА, а также при БА+COVID-19, отмечается более длительное проявление одышки, свистящих дыхательных шумов, влажного кашля и хрипов в легких. При выраженном бронхоспазме симптомы интоксикации и дыхательной недостаточности становятся более выраженными, что приводит к продолжительным клиническим проявлениям.

Снижение уровня этих микроэлементов может быть связано с повышенной потребностью организма в условиях хронического воспаления, активацией антиоксидантной защиты и изменением проницаемости клеточных мембран. Кроме того, дисбаланс магния и калия способен оказывать влияние на тонус бронхов и нервно-мышечную проводимость, что может способствовать повышенной бронхиальной реактивности и ухудшению течения заболевания.

Таким образом, выявленные изменения уровня МЭ подтверждают их значимость в патогенезе бронхиальной астмы, особенно в условиях вирусной инфекции, и могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров тяжести состояния и эффективности терапевтических вмешательств.

Корреляционный анализ выявил значимую взаимосвязь между концентрацией макро- и микроэлементов (Ca, Mg, Zn, P, K) и рядом иммунологических параметров, что указывает на их важную роль в патогенезе бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19. Дефицит

или дисбаланс этих элементов может способствовать усилению воспалительных процессов, снижению антиоксидантной защиты и ухудшению регуляции иммунного ответа, что, в свою очередь, усиливает бронхиальную гиперреактивность и повышает риск частых обострений заболевания.

Выявленные корреляции также отражают степень напряженности компенсаторно-адаптационных механизмов, что свидетельствует о стойкости патологического процесса. Это может способствовать хронизации воспаления и ремоделированию дыхательных путей, что имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Таким образом, оценка уровня микроэлементов в сыворотке крови может использоваться в качестве дополнительного маркера тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии у детей с бронхиальной астмой после перенесенной коронавирусной инфекции.

Перенесённая коронавирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой может приводить к усилению воспаления в дыхательных путях, повышенной бронхиальной гиперреактивности и стойкому нарушению функции внешнего дыхания. Это требует пересмотра и оптимизации терапевтических подходов, направленных на контроль заболевания, снижение частоты и тяжести обострений, а также предотвращение неблагоприятных долгосрочных последствий.

Современные методы лечения должны учитывать не только базисную противовоспалительную терапию, но и коррекцию возможных нарушений микроэлементного баланса, иммунологического статуса и функционального состояния бронхолегочной системы. Комплексный и персонализированный подход к терапии позволит повысить эффективность лечения и улучшить качество жизни детей с бронхиальной астмой, перенёсших COVID-19.

При составлении схемы дифференцированной терапии принимались во внимание биохимические, иммунологические и функциональные показатели пациентов.

Всего для исследования были отобраны 116 детей, с БА. Дети были распределены на 3 группы. Сравнение эффективности различных методов терапии проводилось с учетом соблюдения условий однородности сопоставляемых групп больных по всем признакам.

В I группу (контрольная группа) вошли 42 пациента с БА, без коронавирусной инфекции. Эти дети получали только базисную терапию, которая включала гипоаллергенную диету, режим, бронхолитическую терапию, антигистаминные препараты, спазмолитики, муколитические и отхаркивающие средства, симптоматическое лечение и физиотерапевтические процедуры.

II группа – 38 больных с БА +COVID-19, у которых отмечалось низкое содержание МЭ. Эти дети наряду с ИГКС получали витаминно-минеральный комплекс «Мультитабс». Препарат назначался по 1 таблетке ежедневно с момента купирования приступа, в течение 1 месяца. Действие Мультитабса обусловлено оптимальным синергидным антиоксидантным сочетанием витаминов А, С, Е и микроэлементов селен, цинк и меди. Витамин А участвует в качестве кофактора в процессе гликолизирования полипептидных цепей гликопротеинов, являющихся компонентами клеточных и субклеточных мембран, способствуя их стабилизации. Препятствуя окислению цистеина, ретинол обеспечивает нормальное функционирование эпителиальных тканей, в частности, бронхов. Витамин С защищает липиды от окисления, вызываемого водорастворимыми пероксидными радикалами. Кроме того, взаимодействие аскорбиновой кислоты с радикалами приводит к их нейтрализации. Токоферол может встраиваться в липидный бислой мембран, предотвращая вредное действие свободных радикалов, останавливает процесс образования перекисей липидов, сохраняя целостность и функциональную активность клеточных мембран. Витамин Е защищает от повреждения эпителий бронхов и альвеол, способствует сохранению сурфактанта, предупреждает окисление витамина А. Цинк, медь и селен способствуют нормализации ферментативной активности и продукции

эндогенных антиоксидантов, оказывают стимулирующее действие на цитоплазматические мембраны, препятствуя высвобождению гидролитических ферментов. Одновременное применение указанных компонентов обеспечивает возрастание эффективности и продолжительность биологического действия этих антиоксидантов.

III группа – 36 больных с БА, у которых были выявлены наиболее выраженные изменения в бронхах. Этим детям было назначено комбинированная терапия: беклометазон в средних дозах (200-400 мкг в сутки) + пролонгированный В<sub>2</sub>- агонист - сальметерол по 25 мкг 2 раза в сутки + системная энзимотерапия (Вобэнзим по 1 драже 3 раза в день).

ВОБЭНЗИМ - представляет собой комбинацию натуральных энзимов растительного и животного происхождения (Панкреатин 345 прот. Евр.Фарм.-Ед., папаин 90 F.I.P-Ед., рутозид 3 Н<sub>2</sub>О 50,00 мг, бромелайн 225 F.I.P-Ед., трипсин 360 F.I.P-Ед. липаза 34 F.I.P-Ед., амилаза 50 F.I.P-Ед., химотрипсин 300 F.I.P-Ед). Поступая в организм, энзимы всасываются в тонком кишечнике путем резорбции интактных молекул и, связываясь с транспортными белками крови, попадают в кровоток. В дальнейшем энзимы, мигрируя по сосудистому руслу и накапливаются в зоне патологического процесса и оказывают иммуномодулирующее, противовоспалительное, фибринолитическое, противоотечное, антиагрегантное и вторичноаналгезирующее действие.

Вобэнзим оказывает положительное воздействие на ход воспалительного процесса, ограничивает патологические проявления аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, положительно влияет на показатели иммунологической реактивности организма. Осуществляет стимуляцию и регуляцию уровня функциональной активности моноцитов-макрофагов, естественных киллерных клеток, стимулирует противоопухолевый иммунитет, цитотоксические Т-лимфоциты, фагоцитарную активность клеток.

Наблюдение за нашими пациентами осуществлялось как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях в консультативном диспансерном кабинете. Длительное катамнестическое наблюдение проводилось с целью оценки динамики течения бронхиальной астмы у детей, перенесших COVID-19, а также выявления возможных отдалённых последствий перенесённой вирусной инфекции.

После выписки из стационара пациенты проходили регулярные осмотры и обследования через 3, 6 и 12 месяцев, что позволяло отслеживать изменения клинического состояния, функции внешнего дыхания, иммунного статуса и микроэлементного баланса. Дополнительно, в течение трёх лет осуществлялось катамнестическое наблюдение за 60 детьми с сочетанием бронхиальной астмы и перенесённой коронавирусной инфекцией. Данный подход обеспечивал комплексный анализ влияния COVID-19 на течение заболевания и эффективность применяемых методов терапии, что позволило выявить ключевые особенности реабилитации и оптимизировать лечебно-диагностическую тактику.

Эффективная коррекция различных отклонений и достижение контроля над БА возможна только в случае раннего выявления и определения тяжести заболевания. Прогнозирование риска формирования тяжелого варианта течения с необратимыми изменениями функционирования бронхолегочной системы приобретает и важное социальное значение, так как поможет создать своевременную адекватную коррекцию и снизить инвалидизацию детей с данной патологией.

Современная концепция патогенеза БА predeterminedлила стратегию терапии данного заболевания, а именно, проведение базисной противовоспалительной терапии. Препараты, способные воздействовать на основной патогенетический механизм при данной патологии, являются важной и необходимой составляющей частью терапии БА. Выбор препарата для проведения лечения определяется тяжестью течения и периодом заболевания.

В ходе проведенных нами исследований у детей с БА+COVID-19 были выявлены респираторная дисфункция, наиболее выраженная у пациентов с тяжелым вариантом заболевания.

Как известно, неконтролируемая БА приводит, как правило, к ремоделированию стенки бронхиального дерева, пневмосклерозу. Предупреждение развития необратимых изменений в легочной ткани, наряду с достижением клинического эффекта, является одной из задач противовоспалительной терапии, в том числе кортикостероидной. В то же время алгоритмы долговременной терапии при данной патологии не предусматривают использование средств, корригирующих некоторые нарушения метаболической функции легких.

Оценка клинических симптомов у пациентов проводилась ежедневно, что позволило своевременно фиксировать изменения в течении заболевания и динамике состояния детей. Для объективизации данных рассчитывался клинический индекс (КИ), который отражал степень выраженности симптомов бронхиальной астмы и их влияние на общее состояние пациента.

Лабораторно-функциональное обследование проводилось в два этапа: до начала лечения, с целью определения исходного состояния, и повторно через 1 месяц от начала терапии. Такой подход позволял оценить эффективность назначенного лечения, динамику ключевых показателей иммунного статуса, функции внешнего дыхания и микроэлементного баланса, а также определить необходимость дальнейшей коррекции терапевтических мероприятий.

Исследование клинической эффективности показало, что симптомы обострения быстрее ликвидировались у больных, которые получали комбинированную терапию, уже на 3 день у них отмечалось более эффективное купирование клинических симптомов, чем у пациентов 1 и 2 групп.

При изучении симптомов БА к концу первой недели было отмечено, что у больных 1-3 групп клинические симптомы были примерно

одинаковыми, однако данный показатель на фоне комбинированной терапии был на 20-25,8% меньше. На 14-й день лечения симптомы болезни у детей, которые получали комбинированную терапию, был равен 1 баллу, что означало отсутствие симптомов бронхиальной обструкции. У детей 2 й – группы, получавших иГКС и мультитабс, отсутствие симптомов отмечалось лишь к 21 дню лечения.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении пациентов, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию. Разработаны подходы к дифференцированной терапии (ДТ), основанной на патогенезе заболевания. Для оценки эффективности ДТ в сочетании с традиционной терапией у пациентов с БА+COVID-19 был проведен анализ клинических тестов в динамике заболевания.

Результаты влияния ДТ на МЭ-статус детей с БА, перенёвших коронавирусную инфекцию представлены в таблице 6.2.2.

У детей II группы, получавших ДТ, наблюдалась нормализация МЭ-нарушений. Лечение способствовало значительному повышению уровня Mg до  $65.21 \pm 0,03$  мкмоль/л ( $P < 0,01$ ), что в 1,8 раза выше уровня I группы ( $36.24 \pm 0,02$  мкмоль/л). У детей III группы в результате ДТ было отмечено значительное снижение уровня  $K^+$ , который составил  $1.83 \pm 0,05$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), что оказалось в 1,29 раза ниже, чем в I группе ( $2,37 \pm 0,02$  мкмоль/л). ДТ также способствовало достоверному повышению содержания  $Zn^+$  ( $35,73 \pm 0,375$  мкмоль/л) ( $p < 0,01$ ), и стало в 2,6 раз выше показателей I группы.

Уровень фосфора у детей II и III групп был достоверно ниже и составил  $1.13 \pm 0,06$  мкмоль/л;  $1,14 \pm 0,06$  мкмоль/л; ( $p < 0,01$ ), соответственно и приблизился к показателям контрольной группы. У детей II группы под влиянием ДТ отмечалось достоверное повышение уровня  $Ca^+$ , который составил  $2,14 \pm 0,08$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), что оказалось в 1,1 раз ниже чем в I группе ( $1,9 \pm 0,06$  мкмоль/л).

Таким образом, в результате ДТ, которое включало витаминно-минеральный комплекс Мультитабс в основную терапию, у детей II группы была зафиксирована коррекция МЭ-статуса, особенно для таких жизненно важных микроэлементов, как  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{Zn}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{P}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ . Это, в свою очередь, способствовало улучшению клинико-иммунологических показателей у детей с БА+COVID-19.

Объём ОФВ1 у детей III группы составил  $79,38 \pm 0,55\%$ , что было в 1,14 раз выше показателей I группы ( $69,2 \pm 0,4\%$ ). Индекс Тиффно в III группе поднялся до  $80,5 \pm 0,7\%$ , что было в 1,3 раза выше показателей I группы ( $61,3 \pm 0,6\%$ ) (табл. 6.2.3.).

Наилучшие результаты были в показателях проходимости бронхов мелкого калибра – ООЛ/ОЕЛ. В III группе ООЛ/ОЕЛ составил  $97,2 \pm 0,4\%$ , что было в 1,48 раз выше показателей I группы ( $65,7 \pm 0,5\%$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что комбинированная терапия, а также сочетанное назначение иГКС и витаминно-минерального комплекса более эффективны по сравнению с изолированным использованием Вобэнзима и иГКС.

Предложенные методы лечения являются весьма доступными и могут быть использованы в качестве реабилитационных мероприятий для детей, которые на фоне БА перенесли коронавирусную инфекцию.

Динамическая оценка показателей ФВД показало восстановление этих показателей до контрольных значений. У детей III группы также было отмечено улучшение БПГ по сравнению с исходными данными, что свидетельствует о том, что ДТ с добавлением Вобэнзим и витаминно-минерального комплекса «Мультитабс» способствует улучшению результатов БПГ.

После завершения ДТ и выписки пациента из стационара, наблюдение за детьми с БА+COVID-19 проводилось на протяжении 3, 6 и 12 месяцев.

В процессе динамического наблюдения были выявлены статистически значимые изменения, которые подтвердили эффективность ДТ. Все дети

проходили осмотр узких специалистов: невропатолога, кардиолога, ЛОР-врача, и неоднократно посещали амбулаторные приемы, при необходимости повторно госпитализировались в отделение аллергологии.

В рамках катамнестического наблюдения были обследованы 40 детей с бронхиальной астмой, перенесших COVID-19. В зависимости от применяемой терапии пациенты были разделены на две подгруппы: I группа (n = 10) – дети, получавшие стандартную базисную терапию; II группа (n = 30) – дети, получавшие ДТ.

Катамнестическое наблюдение осуществлялось на протяжении двух лет с контрольными осмотрами и обследованиями через 3, 6, 12 и 24 месяца. В ходе наблюдения оценивались клинические симптомы, частота и тяжесть обострений, функциональное состояние дыхательной системы, лабораторные показатели, а также переносимость и эффективность применяемых методов терапии. Такой длительный анализ позволил выявить особенности течения бронхиальной астмы у детей после перенесённого COVID-19 и определить наиболее оптимальные подходы к лечению и реабилитации.

В предыдущих главах отмечалось, что у детей с БА+COVID-19 выявляются отклонения в показателях иммунитета, которые сохранились и в период катамнестического наблюдения. Учитывая данный факт нами было рекомендовано продолжить энзимотерапию препаратом «Вобэнзим» и витаминно-минеральным комплексом «Мультитабс». Также было подчеркнута важность соблюдения гипоаллергенной диеты.

Результаты функционального исследования показали эффективность предложенной ДТ. В результате нормализации функциональных и МЭ-показателей уменьшилась частота обострений у детей с БА+COVID-19.

При функциональном мониторинге детей с БА перенёвших коронавирусную инфекцию, которые получали БТ, через 6 месяцев после выписки обнаружались незначительные изменения показателей по сравнению с ранее зарегистрированными показателями. Через 12 месяцев

функциональная картина все также оставалась практически неизменной. В то же время, катамнестическое наблюдение за детьми с БА, получавшими ДТ (БТ + Вобэнзим + Мультитабс), через 3 и 6 месяцев продемонстрировало его эффективность, что сопровождалось снижением частоты обострений БА. У этих детей наблюдалась положительная динамика со стороны показателей.

Изучение частоты обострений показало, что у детей, получавших БТ, через 3 мес. у 70,0% (14) детей наблюдалось обострение заболевания, через 6 мес. – у 50,0% (10), через 12 мес. - у 50,0%. В группе детей, получавших ДТ, частота обострений заболевания через 3 мес. встречалась у 45,0% детей, через 6 мес. – у 30,0% детей, через 12 мес. – у 20%.

Таким образом, в группе детей, получавших ДТ, частота обострений была в 1,5; 1,6 и 2,5 раза реже, чем у детей, получавших БТ.

На основании полученных результатов, была обоснована эффективность применения дифференцированного метода лечения БА у детей. В ходе анализа отдаленных наблюдений мы пришли к выводу, что целесообразное применение ДТ у детей с БА+COVID-19, с использованием энзимотерапии и витаминно-минерального комплекса имеет значительные преимущества. Улучшение наблюдалось в клинико-биохимических, иммунологических, функциональных показателях детей с БА перенёвших COVID-19. Это способствует достижению длительной ремиссии, снижению частоты обострений и благоприятному течению заболевания.

В связи с этим нами была разработана схема диагностики и лечения детей с БА, которые перенесли COVID-19.

При составлении схемы учитывались клинико-анамнестические данные, результаты исследования ФВД и данные бодиплетизмографа, на основании которых определялась тяжесть течения заболевания. Биохимическое исследование, включающее в себя определение содержания МЭ-статуса, позволяет в комплексе с БТ дифференцированно назначать Вобэнзим и Мультитабс. В связи с этим данный алгоритм представляет

большой интерес при диагностике и лечении детей с БА перенёсших коронавирусную инфекцию.

Таким образом, основой терапии БА+COVID-19 у детей признано достижение и удержание контроля с хорошим уровнем качества жизни больного, наблюдением за симптомами и регулировании факторов риска, минимизацией риска обострений и побочных эффектов ДТ.

Нами разработана патогенетически обоснованная оптимизированная схема ДТ больных с БА и COVID-19, учитывая анамнез, фоновые заболевания, клинические проявления, стаж заболевания, наличие COVID-19 в анамнезе, а также биохимические, иммунологические и функциональные показатели.

Углубленный анализ детей с БА и COVID-19 показал значимую роль дефицита МЭ в нарушении иммунного статуса и реализации патологии у детей. Также были выявлены изменения, связанные с ремоделированием бронхов и деструктивными изменениями в бронхиальной системе. Это служит основой для применения препаратов, содержащих необходимые микроэлементы и энзимотерапии, в лечении детей с БА+COVID-19. Представленные клинические данные подтверждают значительную эффективность использования Вобэнзима и Мултитабса в сочетании с БТ.

На фоне проводимой ДТ положительная динамика констатирована у всех обследованных, только у больных с БА +COVID-19 получавших БТ не происходило полной нормализации иммунологических, биохимических и функциональных показателей. В группах детей, получавших ДТ, в значительно более короткие сроки нормализовалось клиническое течение, значительно улучшились иммунологические, биохимические и функциональные показатели. Коррекция МЭ-статуса, особенно таких жизненно важных, «эссенциальных» МЭ как Са, Mg, Zn, К, Р в свою очередь привело к статистически значимым улучшениям клинико-иммунологических показателей.

Таким образом, разработанные нами схемы дифференцированного лечения БА+COVID-19, оказывают положительное воздействие на клинические симптомы, а также на изменения биохимических (макро- и микроэлементных), иммунологических и функциональных показателей. Это способствует улучшению лечебно-профилактических мероприятий и помогает предотвратить неблагоприятные исходы заболевания.

Экономическая эффективность предложенных методов лечения. Эффективность методов лечения БА у детей перенёсших COVID-19, проявляется в увеличении продолжительности ремиссии и снижении числа госпитализаций из-за осложнений. Дети с БА+COVID-19, получавшие Вобэнзим и Мультитабс в рамках ДТ в течение 12 месяцев, госпитализировались  $2,3 \pm 0,08$  раза, в то время как дети, получавшие БТ, госпитализировались в среднем  $4,6 \pm 0,1$  раза. Экономическая эффективность предложенной оптимизированной схемы лечения заключается в сокращении сроков пребывания в стационаре на 2 койко-дня. Стоимость пребывания одного больного в стационаре в 2020 году составляла в день 336 тыс. сум, Экономия за 2 дня составила 672 000,0 тыс. сум на 1 одного больного.

**Выводы по главе.** Таким образом, включение препарата «Вобэнзим» и витаминно-минерального комплекса «Мультитабс» в ДТ детей с БА+COVID-19 через 6 и 12 месяцев после стационарного лечения способствовало более чем 2-кратному снижению частоты обострений у детей с БА.

Подводя итоги проведенных исследований, можно сделать вывод, что предложенная нами комплексная ДТ БА+COVID-19 оказывает положительное влияние на клинику, а также на динамику МЭ, иммунологических и функциональных показателей, что позволяет улучшить лечебно-профилактические мероприятия и предотвратить дальнейшие осложнения.

## ВЫВОДЫ

1. Апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток бронхиального дерева при БА отражает направленность изменений метаболизма и носит фазовый характер. У детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19, апоптоз принимает черты неконтролируемого, тогда как у детей без коронавирусной инфекции имеет место в основном контролируемый апоптоз.
2. Наиболее выраженные иммунологические изменения фиксируются у детей, перенесших коронавирусную инфекцию на фоне бронхиальной астмы. Выявлены достоверные изменения клеточного и гуморального иммунитета: снижение CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>- лимфоцитов в 1,56; 2,34 и 1,82 раза; повышение IgE более чем в 3,17 раза и существенные сдвиги цитокинового статуса (IL-8 повысился в 5,8 раза, IL-4 в 7,9 раза, TNF- $\alpha$  в 3,6 раза; IFN $\gamma$  снизился в 1,9 раза (P<0,001)). Обнаруженный дисбаланс указывает на стойкость патологического процесса, его хронизацию и усиление бронхиальной гиперреактивности.
3. У 59,2% детей с БА COVID-19 протекал в легкой форме, 38,4% - в среднетяжелой форме и только у 2,4% протекал в тяжелой форме. Легкое течение COVID-19 имело место у детей с контролируемой БА. Основными отличительными признаками коронавирусной инфекции у детей с БА были: наличие длительного сухого навязчивого кашля (76,2%), нарушения ЖКТ (25,7%) и цефалгия (18,9%).
4. У всех детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19 имело место нарушение проводимости в мелких бронхах (73,7%), тогда как у детей без коронавирусной инфекции этот показатель был ниже (41,3%).
5. Дополнение диагностического ряда методом БПГ позволяет выявить обструктивные нарушения даже у пациентов с нормальными результатами спирометрии (55,2%). Параметры БПГ находятся в значимой прямой корреляционной связи с показателями бронхиального сопротивления (r=+0,68 p<0,0001), в большей степени бронхиального сопротивления выдоха

( $r=+0,73$   $p<0,0001$ ), но с ОФВ<sub>1</sub> и ООЛ выявлена отрицательная корреляционная связь ( $r=-0,69$   $p<0,0001$ ).

6. У детей с БА имеет место снижение уровня таких элементов как Магний и Цинк, повышение уровня Калия и Фосфора по сравнению со здоровыми детьми. У детей, которые на фоне БА перенесли COVID-19 имело место значительное снижение уровня Цинка ( $p<0,005$ ). У всех детей с БА имело место повышение концентрации Калия и Фосфора в сыворотке крови, которое может свидетельствовать об их участии в процессе образования нейромедиатора ацетилхолина, играющего значительную роль в развитии бронхоконстрикции, гиперпродукции мокроты и отека слизистой оболочки бронхов.

7. Дисэлементоз зависел от тяжести заболевания, при этом у детей с тяжелым течением болезни уровень изученных макроэлементов был достоверно сниженным, по сравнению с детьми со среднетяжелым течением. Сохраняющиеся нарушения гомеостаза в периоде ремиссии, наиболее выраженные у больных с тяжелым вариантом заболевания, свидетельствуют о пролонгировании воспалительного процесса в бронхолегочной системе.

8. Проведенный корреляционный анализ между дисэлементозом и тяжестью течения бронхиальной астмы показал, что имеется прямая корреляционная связь между уровнем Фосфора и Калия в сыворотке крови ( $r=+0,78$  и  $r=+0,65$ ;  $p<0,0001$ ), и обратная связь между величинами Цинка, Магния и Кальция ( $r=-0,88$ ,  $r=+0,53$  и  $r=-0,51$ ;  $p<0,005$ ).

9. Индивидуализированный подход к лечению БА с учетом дисэлементоза, с применением препаратов энзимов и витаминно-минерального комплекса способствует улучшению клинических, биохимических, иммунологических и функциональных показателей. Это проявляется в достижении продолжительности ремиссии. Катамнестическое наблюдение за детьми перенесшими коронавирусную инфекцию на фоне БА, подтверждает эффективность предложенного комплекса

дифференцированного лечения, что выражается в снижении частоты обострений в 2,4 раза.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендовано более широкое применение метода БПГ у пациентов с БА, особенно детям, которые на фоне БА перенесли COVID - 19, так как метод обладает высокой информативностью в выявлении ранних нарушений проходимости дыхательных путей, даже при нормальных показателях спирометрии.
2. Для прогнозирования тяжести течения БА рекомендовано ввести в план обследования оценку микроэлементов (Zn, Ca, P, K) в сыворотке крови. Пациентам со среднетяжёлой и тяжёлой формой БА рекомендуется продолжать терапию препаратами, содержащими витаминно-минеральные комплексы в течение не менее 3 месяцев. Каждый квартал нужно оценивать состояние минералов в организме.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М. Э., Ганиев А. Г. "Комплексное лечение бронхиальной астмы у детей с использованием препарата монтелукаст" Re-health journal, no. 1, 2019, с. 40-48.
2. Азизова Н.Д. Современный подход к лечению бронхиальной астмы у детей // Проблемы биологии и медицины, 2012. Т. 1. С. 17.
3. Азизова Н.Д., Шамсиев Ф.М., Акбарова Н.Я. Взаимосвязь бронхиальной астмы и компонентов метаболического синдрома //Педиатр.-2012.-№3.-с.97-99.
4. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н., Каменева М.Ю. и др. Рекомендации Российского респираторного общества по проведению функциональных исследований системы дыхания в период пандемии COVID-19. Версия 1.1 от 19.05.2020. Практическая пульмонология. 2020; (1): С.104–106.
5. Анохин, М. И. Компьютерная спирометрия у детей/ М. И. Анохин. - М.: Бином, 2012. - 104 с.
6. Антонович Ж. В. Базисная терапия бронхиальной астмы: место антилейкотриеновых препаратов //Приложение к журналу «Лечебное дело». – 2019. – С. 7.
7. Ахметова Л.М. Особенности течения бронхиальной астмы у детей Алматы // Вестник АГИУВ. 2016. №1.-С.17-22.
8. Ахминеева А. Х., Полунина О. С. Дисфункция эндотелия при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме // Астраханский медицинский журнал. 2012. №3.С.43-48.
9. Барабаш Е. Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2017. №1. С.65-73.

10. Барило А. А., Борисова И. В., Смирнова С. В. Особенности пищевой аллергии у детей с бронхиальной астмой //Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11. – №.1 С.5-10.
11. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения, апрель, 2017//Центр СМИ. Астма. [Электронный ресурс] / - URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>.
12. Вдовина С. Н. и др. Применение " Омализумаба" у детей с тяжёлой атопической бронхиальной астмой //Национальные проекты-приоритет развития здравоохранения регионов. – 2019. – С. 439-440.
13. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? Педиатрическая фармакология. 2009; 6 (1): 51–54
14. Выхристенко Л.Р. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов с учетом фенотипических особенностей бронхиальной астмы // Медицинские новости. 2015. №10 (253). –С.7-11.
15. Геппе Н. А., Колосова Н. Г. Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей //Журнал «Лечащий Врач». – 2018. – №. 2-2013. – С. 69.
16. Геренг Е.А. Роль цитокинов в регуляции функциональной активности и популяционного статуса тучных клеток при аллергическом воспалении в бронхиальном дереве // Сибирский медицинский журнал, 2010. Т. 25, № 3, Вып. 1. С. 56-59.
17. Дерябина Е. В. Иммуномодулирующая терапия в комплексном лечении неконтролируемой бронхиальной астмы у детей: Автореф дис. ...канд.мед.наук.-Самара,2011.-26 с.
18. Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор) // Современ.технол. мед.. 2015. №2 с 24-30.
19. Жаков Я.И. Анализ ведения группы детей с бронхообструктивным синдромом в условиях поликлиники / Я.И. Жаков, Д.С. Василькова,

- Е.Е. Минина [и др.] // Проблемы медицины в современных условиях: сб. науч. трудов по итогам международной научно-практической конференции. - Казань, 2015. - С. 93-95
20. Жаков, Я.И. Применение метода индуцированной мокроты у детей с впервые выявленной бронхиальной астмой: цито-иммунологические особенности / Я.И. Жаков, О.Г. Рыбакова, М.С. Бабайлов // Урал.мед. журн. - 2009. - № 7 (61). - С. 34-37.
  21. Жирнов В.А., Балашова Е.А. Формирование бронхиальной астмы у детей в зависимости от влияния антропогенных факторов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. С. 32-36;
  22. Зайнетдинова Г.М., Хакимова Р.Ф., Шамсутдинова Г.А., Зяпбарова Г.Р. Клинический опыт применения омализумаба у детей с бронхиальной астмой // Практическая медицина.- 2016. №7.-С.42-45
  23. Зайратьянц О.В., ред. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ДЗМ; 2020. Доступно на: [https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya\\_covid19\\_fullv2\\_compressed.pdf](https://mosgorzdrav.ru/uploads/imperavi/ru-RU/patanatomiya_covid19_fullv2_compressed.pdf) 2021.-С.43-48
  24. Иноятова Ш.Ш., Омонова М.Х., Сарсенова А.Ж. Причинные факторы бронхиальной астмы у детей // Научное сообщество студентов XXI столетия. //Естественные науки № 1 (36).
  25. Каратаева Н.А., Абдуллаев Н.Ч., Каратаева Л.А. Клинико-лабораторные показатели в оценке исходов бронхиальной астмы у детей//Medicus. 2015. № 1. С. 8-9
  26. Каратаева Н.А., Каратаева Л.А., Иноятова Ш.Ш Анализ возникновения бронхиальной астмы у детей//International Scientific Review. 2016. № 1 (11). С. 110-112.
  27. Каримова Ф.Р., Муминова А.Ю. Острые аллергические состояния у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе города Бухары//Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.- 2017. Т. 1. № 1 (16).- С. 6-9.

28. Клинико-anamнестические и лабораторные особенности у детей групп риска по формированию бронхиальной астмы / Я.И. Жаков, О.Г. Рыбакова, Е.Е. Минина, Л. В. Медведева // Сибир. мед.журн. (Иркутск). - 2015. - № 5. - С. 31-34.
29. Кляусов, А. С. Диагностическое значение эозинофильного катионного белка при аллергическом воспалении у взрослых с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой / А. С. Кляусов, С. А. Осипов // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 88 — 89.
30. Кулагина В. В., Козлова О. С., Сухова Е. В. Особенности бронхиальной астмы у детей, проживающих в городских и сельских районах Самарской области //Аллергология и Иммунология в Педиатрии. – 2019. – №. 3 (58).
31. Куличенко Т. В. Омализумаб у детей с бронхиальной астмой: показания к применению // Педиатрическая фармакология. 2007. №6. - С.51-55
32. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Лукина О.Ф., Вишнева Е.А. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт. Педиатрическая фармакология. 2010; 7(3): 57–65.
33. Курбачева, О. М. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам / О. М. Курбачева, К. С. Павлова, И. Е. Козулина // РМЖ. – 2013. – Т. 21, № 29. – С. 1452-1459.
34. Кусельман А.И., Дерябина Е.В. Изменения иммунитета при неконтролируемой бронхиальной астме у детей и их коррекция иммуностропными препаратами // Астма - Москва, 2010.- №2 (11)-С.88-94
35. Лебеденко А А. Дрейзина Т.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы//Пульмонология.-2018.-№1.-С.7-12

36. Лебеденко А. А., Особенности клинического течения бронхиальной астмы у детей различного возраста / А. А. Лебеденко, О. Е. Семерник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №. 7(2). – С. 198-200.
37. Лисица А. В., Соодаева С. К., Климанов И. А. Оксидативный стресс в патогенезе бронхиальной астмы: метод коррекции с помощью ингаляции фосфолипидных наночастиц // Клиническая медицина. 2014. №10. –С.45-49.
38. Луценко М. Т., Одиреев А. Н., Перельман Ю. М. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме // Бюл. физ. и пат.дых.. 2014. №54. С.10-15
39. Маринич В.В. Нейропсихологические механизмы формирования бронхиальной астмы у детей // Здоровье для всех. 2011. №2. .-С.15-18
40. Мизерницкий Ю. Л., Сулайманов Ш. А. Антилейкотриеновые препараты в современной педиатрической практике //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – №. 4. – С. 128-132.
41. Мизерницкий, Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при орви у детей раннего возраста // Практ. медицина. - 2014. - № 9 (85). - С. 82-88.
42. Мицкевич, С.Э. Анализ эффективности применения рибомунила у детей с персистирующей бронхиальной астмой / С.Э. Мицкевич, И. А. Федоров //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015. - Т. 94, № 3. -С. 142-148.
43. Мухаммадова Х.Х., Умурова Н.М., Хамдамов И.И. Особенности острых аллергических состояний у детей.проживающих в экологически неблагоприятном регионе//Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук.- 2017. № 11-2.- С. 82-85.

44. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". - 5-е изд., перераб. и доп. - Москва: Оригинал-макет, 2017. - 160 с.
45. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». - 4-е изд., перераб. и доп. -М. : Оригинал-макет, 2012. - 184 с.
46. Недельская С.Н., and Ярцева Д.А.. "Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика" Здоровье ребенка, no. 2 (45), 2013, с. 108-111.
47. Ненашева Н. М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы // Медицинский совет.- 2017. №18.С.44-49.
48. Ненашева, Н. М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее. / Н.М. Ненашева // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 11. – С. 30-38.
49. Нурмаматова К.Ч. Некоторые аспекты распространенности болезней органов дыхания в республике Узбекистан//Вестник Науки и Творчества. 2016. № 5 (5). С. 361-364.
50. Овсянников Д.Ю.. "Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей" Медицинский совет, no. 1, 2017, pp. 100-106.
51. Осипова Г. Л. и др. Кашель и кашлевой вариант бронхиальной астмы //Практическая пульмонология. – 2019. – №. 2.
52. Парахонский А.П., Венглинская Е.А. Влияние промышленных технологий на возникновение и течение бронхиальной астмы // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 6. – С. 58-59
53. Потапова Н. Л., Бальжинимаева С. Б., Жамцаранжапова М. Б. Аспекты развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста и особенности клинического течения //ббк 57.3 А 43. – 2019. – С. 95.

54. Ревякина В. А. Современные подходы к терапии больных бронхиальной астмой // Практическая пульмонология. 2014. №1. С.83-85.
55. Романова И.С., Кожанова И.Н., Гавриленко Л.Н., Давидовская Е.И., Сачек М.М. Роль антилейкотриенового препарата монтелукаста в лечении детей с бронхиальной астмой // Медицинские новости. 2012. №9. –С.62-65.
56. Самигуллина Н.В., Файзуллина Р.М. Формирование бронхиальной астмы у детей // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 10-1. – С. 38-41;2.
57. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р. и др. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5- 519-532.
58. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В. Клиническая характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // Медицинский совет. - 2015. №16.
59. Смольникова М. В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. 2017. №4. С.453-460
60. Сыров Всеволод Владимирович (2016). Представления об эпидемиологии и возможностях профилактики бронхиальной астмы на современном этапе. Аллергология и Иммунология в Педиатрии, (3 (46)), 20-33.
61. Терехова Е.П. Оптимизация терапии бронхиальной астмы с использованием длительно действующего антихолинергического препарата тиотропия бромид // *^miliun medicum*. Болезни органов дыхания, 2014. № 1. С. 16-23.
62. Тихонова Н. К., Литвиненко С. Н., Тихонов В. Г. Опыт профилактического применения пролонгированных курсов

- монтелукаста у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18. – №. 3 С. 65-68.
63. Трунцова Е. С., Ермакова Е. Н., Нуруллаева И. А. Пищевая аллергия у детей с бронхиальной астмой, взаимосвязи и клинические особенности //Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №. 4. – С. 12-15.
64. Тураева Д.М., Халматова Б.Т. Распространенность аллергических заболеваний у детей, проживающих в промышленных городах (по данным анкетирования)//Научно-исследовательские публикации. 2015. № 11 (31). С. 51-54
65. Тухтаев К.Т Эпидемиологические аспекты бронхиальной астмы в Узбекистане//Врач-аспирант. -2009. Т. 36. № 9. - С. 838-843.
66. Убайдуллаева С.А. нозологические формы неинфекционных заболеваний среди детей и подростков Узбекистана//Медицинские новости. -2017. № 3. С. 50-52.
67. Файзуллина Р. М., Самигуллина Н. В. Компьютерные технологии для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей //Доктор. Ру. – 2019. – №. 5. – С. 52.
68. Федоров, И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения / И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова, О.Г. Степанов // Человек. Спорт. Медицина. -2017. - Т. 17, № 1. - С. 28-35.
69. Хайдарова М.М., Асадова Г.У. Расстройства вегетативной нервной системы при острых заболеваниях органов дыхания у детей, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции // Nevrologiya.- 2016.-4(68).-С. 18.

70. Халматова Б. Т., Миррахимова М. Х., Олмосов Р. Эффективность применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой // Символ науки. 2017. №5. С. 25-31
71. Цыпленкова Светлана Эвальдовна, Мизерницкий Юрий Леонидович, Соколова Людмила Вильевна, Сорокина Елена Викторовна Новые возможности контроля эффективности анти-IgE-терапии при тяжелой бронхиальной астме у детей // Рос вестн перинатол и педиат. 2013. №3.- С.47-51.
72. Черняк А.В., Карчевская Н.А., Савушкина О.И. и др. Функциональные изменения системы дыхания у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированное поражение легких. Пульмонология. 2022; 32 (4): 558–567.
73. Шамсиев Ф.М., Хайдарова М.Ш., Мавлонова Ш.С. Особенности вегетативных нарушений у детей с бронхиальной астмой//Педиатр.-2015.-№3.-с.134-136.
74. Шахова Н. В. и др. Бронхиальная астма у детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края (популяционное одномоментное исследование) //Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – №. 4. – С. 411-418.
75. Юбицкая Н. С., Антонюк М. В. Актуальные вопросы немедикаментозного лечения пациентов с фенотипом сочетания бронхиальной астмы и ожирения //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2019. – №. 73.
76. Юлдашев Ю.Р., Мухамеджанов У.У., Каратеева Н.Н. Особенности распространения аллергии микроклеточной этиологии у детей, проживающих в условиях города Ташкента//Педиатрия.-2009.-№2.-С. 31-34
77. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J. C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. //Allergy. -2012; 67.-С. 835–846.

78. Amat F; Labbé A Biomarkers for severe allergic asthma in children: could they be useful to guide disease control and use of omalizumab?// *Expert Rev Respir Med*] 2018 Jun; Vol. 12 (6), pp. 475-482
79. Andersson M. Backman H; Early life swimming pool exposure and asthma onset in children - a case-control study.// *Environ Health*] 2018 Apr 11; Vol. 17 (1), pp. 34.
80. Asiry E. et al. Phenotypes of eosinophils in the diagnosis of atopic bronchial asthma in children //Sveikatos mokslai Health sciences in Eastern Europe. Vilnius: Sveikatos mokslai, 2019, pp. 34-38.
81. Ayuk AC; Eze JN The prevalence of allergic diseases among children with asthma: What is the impact on asthma control in South East Nigeria?// *Niger J Clin Pract*] 2018 May; Vol. 21 (5), pp. 632-638.
82. Bano R. et al. The Prevalence of Asthma and its Related Risk Factors among the Children in Hail Area, Kingdom of Saudi Arabia //EC Pulmonology and Respiratory Medicine. – 2019. – T. 8. – C. 210-216.
83. Bisgaard H; Jensen SM Bønnelykke K Interaction between asthma and lung function growth in early life. // *Am J Respir Crit Care Med.*- 2012 Jun 01; Vol. 185 (11), pp. 1183-9
84. Bossley C. J., Fleming L., Gupta A., Regamey N., Frith J., Oates T. et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T (H)<sub>2</sub> cytokines.// *J Allergy Clin Immunol.*- 2012; 129: - 974–982.
85. Bozzetto S., Carraro S., Giordano G., Boner A., Baraldi E. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. //*Allergy.* - 2022; 67: 10–17.
86. Brigham EP;Diagnosis of asthma: diagnostic testing. //Int Forum Allergy Rhinol] 2015 Sep; Vol. 5 Suppl 1, pp. S27-30.
87. Brozek G. Childhood asthma prevalence and risk factors in three Eastern European countries - the Belarus, Ukraine, Poland Asthma Study (BUPAS): an international prevalence study / G. Brozek, J. Lawson, A. Shpakou et al. // *BMC Pulm Med.*- 2016. - Vol. 16, №1. - P. 11.].

88. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E., Bonini S., Canonica G. W., Casale T. B., van Wijk R. G., Ohta K., Zuberbier T., Scheunemann H. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision // *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 466–476.
89. Buteau S; A population-based birth cohort study of the association between childhood-onset asthma and exposure to industrial air pollutant emissions. Canada.// *Environ Int]* 2018 Aug 29; Vol. 121 (Pt 1), pp. 23-30.
90. Carew C. Laps or lengths? The effects of different exercise programs on asthma control in children.// *J Asthma]* 2018 Aug; Vol. 55 (8), pp. 877-881.
91. Casciano J., J. A. Krishnan, M.B. Small [et al.] //Burden of asthma with elevated blood eosinophil levels / *BMC pulmonary medicine.* – 2016. – Vol. 16, №. 1. – P. 100.
92. Casciano J., Krishnan J., Buatti M. S. [et al.] //Progression to Uncontrolled Severe Asthma: A Novel Risk Equation / *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 44-50.
93. Cavaleiro Rufo J;Swimming pool exposure is associated with autonomic changes and increased airway reactivity to a beta-2 agonist in school aged children: A cross-sectional survey.// *Plos One [PLoS One]* 2018 Mar 12; Vol. 13 (3), pp. e0193848
94. Del Giacco S. R., Firrinu D., L. Brjermer [et al.] //Exercise and asthma: an overview / *European clinical respiratory journal.* – 2015. – DOI: 10.3402/ecrj.v2.27984. pp. 351-58
95. Dell SD; Bola SS Foty RG. Marshall LC. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers.// *Ann Am Thorac Soc]* 2015 Mar; Vol. 12 (3), pp. 357-63.
96. Diarmuid M., McNicholl K., Stevenson M. et al. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of non-adherence in difficult asthma. //*Am J Res Crit Care Med .*-2012; 186: 11: 1102—1108.

97. Dunican, E. M. The Role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations / E. M. Dunican, J. V. Fahy // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2015. – Vol. 12 (2). – P.144- 149.
98. ERS. Welcome to the Global Lung Function Initiative calculators for Spirometry, TLCO and Lung volume. Available at: <http://glicalculator.ersnet.org/index.html>
99. Failla M. Crimi N. Exhaled bronchial cysteinyl leukotrienes in allergic patients.// *Curr Opin Allergy Clin Immunol*] 2007 Feb; Vol. 7 (1), pp. 25-31.
100. Fal, A.M. //Status of leukotrienes in the pathophysiology of asthma / Necessity for antileukotrienes treatment *Pneumonol Alergol Pol.* -2010. - №78(1). - p . 68-73.
101. Farne H. A., A. Wilson, C. Powell [et al.] // *Anti-IL5 therapies for asthma / The Cochrane database of systematic reviews*. – 2017 - p . 16-23.
102. Gans M. D., Gavrilova T. *Understanding the Immunology of Asthma: Pathophysiology, Biomarkers, and Treatments for Asthma Endotypes* // *Paediatric respiratory reviews*. – 2019.
103. GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. – The Global Initiative of Asthma. - URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA\\_Report\\_2015\\_Aug11-1.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf)
104. GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. – The Global Initiative of Asthma. - URL: <https://ginasthma.org/download/832/>
105. Giovannini-Chami L., Albertini M., Scheinmann P., de Blic J. New insights into the treatment of severe asthma in children. // *Paediatric Respiratory Reviews*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 167-173.
106. *Global atlas of asthma / European Academy of Allergy and Clinical Immunology/* eds. C. A. Akdis, I. Agache. - Zurich, 2014. – 406 p.
107. Graham B.L., Brusasco V., Burgos F. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2017; 49 (1): 1600016. DOI: 10.1183/13993003.00016-2016.

108. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200 (8): e70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590st.
109. Grigoraş A., Grigoraş C. C., Giuşcă S.E [et al.] //Remodeling of basement membrane in patients with asthma / *Rom J Morphol Embryol.* – 2016. – Vol. 57, № 1. – P. 115-119.
110. Guarnaccia S., Pecorelli G., Bianchi M. et al. IOEASMA: an integrated clinical and educational pathway for managing asthma in children and adolescents. //*Ital. J. Pediatr.*,2017.- 43(1).- 58.
111. Guo CL; Sun XM Serum Eosinophil Cationic Protein Is a Useful Marker for Assessing the Efficacy of Inhaled Corticosteroid Therapy in Children with Bronchial Asthma.// *Tohoku J Exp Med*] 2017 Aug; Vol. 242 (4), pp. 263-271.
112. Haiduchyk H., Shadrin O. Concentrations of cysteinyl leukotrienes in various biological fluids of children with bronchial asthma, atopic dermatitis and food protein induced enterocolitis //*EUREKA: Health Sciences.* – 2019. – №. 4. – C. 3-8.
113. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, Aug 1, 178(3): 218-24.
114. Hamasaki Y; Kohno Y. Japanese pediatric guideline for the treatment and management of bronchial asthma 2012. // *Pediatr Int*] 2014 Aug; Vol. 56 (4), pp. 441-50.
115. Hong J., Bao Y. Emphasis on standardized diagnosis and treatment of bronchial asthma in children // *Zhonghua Er Ke Za Zhi*] 2016 Mar; Vol. 54 (3), pp. 161-162.
116. Horn S.R.G., Huber J.P., Farrar J.D. Type I interferon regulates acute IL-5 and IL-13 expression in human memory CD4+ T cells. //*Cytokine*, 2013, Vol. 63, no. 3, pp. 265-267.

117. Huang J;Huang D.M. Xiao XX Epidemiological survey of asthma among children aged 0-14 years in 2010 in urban Zhongshan, China // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*] 2015 Feb; Vol. 17 (2), pp. 149-54.
118. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4.
119. Idris IB; Ghazi HF; Zhie KH Environmental Air Pollutants as Risk Factors for Asthma Among Children Seen in Pediatric Clinics in UKMMC, Kuala Lumpur.// *Ann Glob Health*] 2016 Jan-Feb; Vol. 82 (1), pp. 202-8.
120. Ikeda, K. Bacteriology of recurrent exacerbation of postoperative course in chronicrhinosinusitis in relation to asthma / K. Ikeda, I-I. Yokoi, T. Kusunoki et al. // *Auris Nasus Larynx*. -2011. -№ 38 (4). - p . 469-473.
121. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolarlavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma.// *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1175-1186.
122. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J et al. Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy.// *Pediatrics*, 2007, 120: e702-712.
123. Jones, B.L. The impact of pharmacogenetics in the treatment of allergic disease and asthma / B.L. Jones // *Mo Med*. - 2011. - № 108 (5). - p. 361-366.
124. Kamalı H. Can D. Günay İ. Nacaroğlu HT. Prevalence of asthma among children in an industrial town.// *The Turkish Journal Of Pediatrics [Turk J Pediatr]* 2014 Sep-Oct; Vol. 56 (5), pp. 493-499.
125. Karampatakis N; Karampatakis T; Impaired glucose metabolism and bronchial hyperresponsiveness in obese prepubertal asthmatic children. // *Pediatr Pulmonol*] 2017 Feb; Vol. 52 (2), pp. 160-166.

126. Kim SW., Han D.H., Lee SJ. Bronchial hyperresponsiveness in pediatric rhinitis patients: the difference between allergic and nonallergic rhinitis. // *Am J Rhinol Allergy*] 2013 May-Jun; Vol. 27 (3), pp. e63-8.
127. Kim, H. Asthma / II. Kim, J. Mazza // *Allergy Asthma Clin Immunol.* - 2011. -№10(1).-P. 7.
128. Kita T., Fujimura M., Ogawa H., Nakatsumi Y., Nomura S. Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough // *Allergology International*. 2010; 59 (2): 185–192.
129. Kong DL, Qin Z, Shen H, Jin HY, Wang W, Wang ZF. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: a meta-analysis. // *Scientific Reports* 2017 Jun;7(1):4088.
130. Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 infection is morphologically indistinguishable from other causes of DAD. *Histopathology*. 2020; 77 (4): 570–578. DOI: 10.1111/his.14180.
131. Kumari V. et al. Bronchial asthma: Prevalence and risk factors among children in urban population from Raipur, Chhattisgarh // *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2019. – T. 33. – №. 1. – C. 45.
132. Kupczyk M, Wenzel S. US and European severe asthma cohorts: what can they teach us about severe asthma? *Journal of internal medicine*, 2012, 272; 121-132.
133. Lanier B. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma / B. Lanier, T. Bridges, M. Kulus, A.F. Taylor, I. Berhane, CF. Vidaurre // *J. Allergy Clin Immunol.* — 2009. — №124. — P. 1210-6.
134. Lee E Kwon JW A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children.// *Ann Allergy Asthma Immunol.*- 2016 Jul; Vol. 117 (1), pp. 21-28.e1.

135. Lee E., Hong S. J. Phenotypes of allergic diseases in children and their application in clinical situations //Journal of the Korean Pediatric Society. – 2019.
136. Lehmann A., Gysan M., Bernitzky D. et al. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19. BMC Pulm. Med. 2022; 22: 196. DOI: 10.1186/ s12890-022-01987-z.
137. Lin N. Y. W., Johnson S. L., McDowell K. M. Eosinophilic Mucus Plugs in a Previously Healthy Child //C48. Case reports: neonatal lung disease, congenital malformations, and more. – American Thoracic Society, 2019. – C. A4990-A4990.
138. Liu F; Zhao Y; Liu YQ; Asthma and asthma related symptoms in 23,326 Chinese children in relation to indoor and outdoor environmental factors: the Seven Northeastern Cities (SNEC) Study.//Sci Total Environ] 2014 Nov 01; Vol. 497-498, pp. 10-17
139. Liu T., Barrett N., Kanaoka Y. [et al.] //Type 2 Cysteinyl Leukotriene Receptors Drive IL-33–Dependent Type 2 Immunopathology and Aspirin Sensitivity / The Journal of Immunology. – 2018. – Vol. 200, № 3. – P. 915-927.
140. Liu Y.X., Ye Y.P., Zhang P. et al. [Changes in pulmonary function in SARS patients during the three-year convalescent period]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2007; 19 (9): 536–538. DOI: 10.3760/ cma.j.issn.1003-0603.2009.09.008 (in Chinese).
141. Lopes A.J., Litrento P.F., Provenzano B.C. et al. Small airway dysfunction on impulse oscillometry and pathological signs on lung ultrasound are frequent in post-COVID-19 patients with persistent respiratory symptoms. PLoS One. 2021; 16 (11): e0260679. DOI: 10.1371/journal.pone.0260679.
142. Lopez-Guisa J. M., C. Powers, D. File, [et al.] // Airway epithelial cells from asthmatic children differentially express prore-modeling factors. / J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129. – № 4. – P. 990-997.

143. Louie S, Zeki A, Schivo M et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations //Expert Rev Clin Pharmacol.- 2013, 6(2):197-219.
144. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
145. Moeller A; Carlsen KH; Monitoring asthma in childhood: lung function, bronchial responsiveness and inflammation. // Eur Respir Rev] 2015 Jun; Vol. 24 (136), pp. 204-15.
146. Moral L. et al. Asthma diagnosis in infants and preschool children: a systematic review of clinical guidelines //Allergologia et immunopathologia. – 2019. – T. 47. – №. 2. – C. 107-121.
147. Nakade S., Ueda S. Ohno T. Population pharmacokinetics of pranlukast hydrate dry syrup in children with allergic rhinitis and bronchial asthma// Drug Metab Pharmacokinet] 2006 Apr; Vol. 21 (2), pp. 133-9.
148. Nakamura T., Hashizume M., Ueda K. et al. Asian Dust and Pediatric Emergency Department Visits Due to Bronchial Asthma and Respiratory Diseases in Nagasaki, Japan.// J Epidemiol] 2016 Nov 05; Vol. 26 (11), pp. 593-601
149. Newcomb D.C., Cephus J.Y., Boswell M.G. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. //Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2015, Vol. 136, no. 4, pp. 1025-1034.
150. Nhu, Q. M. Tissue remodeling in chronic eosinophilic esophageal inflammation: parallels in asthma and therapeutic perspectives / Q. M Nhu, S. S. Aceves // Frontiers in medicine. – 2017. – Vol. 4, № 128. - DOI: doi.org/10.3389/fmed.2017.00128.
151. Nishimuta T., Kondo N., Hamasaki Y., Morikawa A., Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma.// Allergol Int. - 2011; 60:- 147–169.

152. Olutola BG., Claassen N. Factors associated with parent-reported wheeze and cough in children living in an industrial area of Gauteng, South Africa. // *Environ Sci Pollut Res Int*] 2018 Sep 28.
153. Pal K. et al. Leukotriene A4 hydrolase activation and leukotriene B4 production by eosinophils in severe asthma // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. – 2019. – T. 60. – №. 4. – C. 413-419.
154. Park GM Han HW; Lee E. Association of symptom control with changes in lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide after inhaled corticosteroid treatment in children with asthma. // *Allergol Int*] 2016 Oct; Vol. 65 (4), pp. 439-443.
155. Peghin M., Palese A., Venturini M. et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27 (10): 1507–1513. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.05.033.
156. Perla ME., Rue T. Biomarkers of Insecticide Exposure and Asthma in Children: A National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2008 Analysis. // *Arch Environ Occup Health*] 2015; Vol. 70 (6), pp. 309-22.
157. Picado, C Aspirin intolerance and nasal polyposis / C. Picado // *Curr. Allergy Asthma Rep.* - 2012. - № 2 (6). - p. 488-584.
158. Pijnenburg MW Baraldi E; Carlsen KH; Monitoring asthma in children // *The European Respiratory Journal [Eur Respir J]* 2015 Apr; Vol. 45 (4), pp. 25
159. Prevalence of childhood asthma in Ulaanbaatar, Mongolia in 2009 / S. Yoshihara, S. Munkhbayarlakh, S. Makino [et al.] // *Allergology International.* - 2016. - Vol. 65, № 1. -P. 62-67.
160. Raissy, H. H. Benefits and Risks of Long-Term Asthma Management in Children: Where Are We Heading? / H. H. Raissy, H. W. Kelly // *Drug safety.* – 2017. – Vol. 40, № 3. – P. 201-210.

161. Relić T., Ilić N., Kostić G. Respiratory syncytial virus infection and bronchial hyperreactivity in children up to two years of age in correlation with atopy// *Vojnosanit Pregl*] 2016 Jan; Vol. 73 (1), pp. 59-65.
162. Rhee H; Love T; Mammen J. Comparing Asthma Control Questionnaire (ACQ) and National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Asthma Control Criteria. // *Ann Allergy Asthma Immunol.*- 1534-4436, 2018 Sep 10;
163. Ripabelli G; Tamburro M.Sammarco ML.Asthma prevalence and risk factors among children and adolescents living around an industrial area: a cross-sectional study//*BMC Public Health*] 2013 Nov 04; Vol. 13, pp. 1038.
164. Rothe, T. Treatment Options for Asthma / T. Rothe // *European Respiratory Disease*. 2011 -No. 7 (1)-p. 18-22.
165. Salih H. M., Sarhat A. R., Younis M. I. Eosinophils Count among Asthmatic Children in Tikrit //*Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. – 2019. – T. 13. – №. 2.
166. Scaramuzza G., Ronzoni L., Campo G. et al. Long-term dyspnea, regional ventilation distribution and peripheral lung function in COVID-19 survivors: a 1 year follow up study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22: 408. DOI: 10.1186/s12890-022-02214-5.
167. Schleich, F.N. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation *BMC* / F.N. Schleich, M. Manise, J. Sele // *Pulmonary Medicine*. - 2013. - Vol. 13. -P. 11.
168. Scichilone N, Ventura MT, Bonini M, Braido F, Bucca C, Caminati M et al. Choosing wisely: practical considerations on treatment efficacy and safety of asthma in the elderly. //*Clin Mol Allergy*, 2015, 13(1): 7.
169. Sly P.D Indicators of phagocytic component and secretory iga in children with bronchialasthma secondary to undifferentiated connective tissue dysplasia.// *Georgian Med News*] 2019 Nov (Issue), pp. 61-67.

170. Shah W., Hillman T., Playford E.D, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
171. Skrzypek M; Zejda JE; Kowalska M; Czech EM. Effect of residential proximity to traffic on respiratory disorders in school children in upper Silesian Industrial Zone, Poland.//*Int J Occup Med Environ Health*] 2013 Mar; Vol. 26 (1), pp. 83-91.
172. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities following COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD Post-COVID study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2023; 207 (6): 693–703. DOI: 10.1164/rccm.202203-0564OC.
173. Svendsen ER .The role of the indoor environment: Residential determinants of allergy, asthma and pulmonary function in children from a US-Mexico border community.// *Sci Total Environ.*- 2018 Mar; Vol. 616-617, pp. 1513-1523
174. Tang P; An Apparatus to Deliver Mannitol Powder for Bronchial Provocation in Children Under Six Years Old.// *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*] 2015 Dec; Vol. 28 (6), pp. 452-61.
175. Tarraso J., Safont B., Carbonell-Asins J.A. et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir. Res*. 2022; 23 (1): 242. DOI: 10.1186/s12931-022-02166-8.
176. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, C. von Mutius [et al.] // *Allergologia et immunopathologia*. – 2013. – Vol. 41, № 2. – P. 73-85.
177. The prevalence of asthma in children: a comparison between the year of 2010 and 2000 in urban China /L. Sha, M. Shao, C. Liu [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. - 2015. -Vol. 38, № 9. - P. 664-668.
178. The value of induced sputum in the diagnosis and management of children with bronchial asthma / S. Stănescu, P. Chereches-Panta, G. Ichim [et al.] // *Clujul Medical*. - 2014. -Vol. 87(3). - P. 171-176.

179. Thomas B Concordance between bronchial hyperresponsiveness, fractional exhaled nitric oxide, and asthma control in children. // *Pediatr Pulmonol*] 2016 Oct; Vol. 51 (10), pp. 1004-1009.
180. Thomas B; Chay O.M. Allen J.C. Concordance between bronchial hyperresponsiveness, fractional exhaled nitric oxide, and asthma control in children.// *Pediatr Pulmonol.*- 2016 Oct; Vol. 51 (10), pp. 1004-1009.
181. Trinh H. K. T. et al. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments // *Expert review of respiratory medicine.* – 2019. – T. 13. – №. 12. – C. 1169-1178.
182. Wanger J., Clausen J.L., Coates A. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (3): 511–518.
183. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to pheno-types to endotypes. // *Clinical & Experimental Allergy* -2012 May;42(5):650-658.
184. White A, Ta V. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). // *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015, 3: 711-718.
185. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345824>
186. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19- related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
187. Xie, M., Wenzel S. E. A global perspective in asthma: from phenotype to endotype / M. Xie // *Chinese medical journal.* – 2013. – Vol. 126, № 1. – P. 166-174.
188. Yamamoto T. et al. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma // *Respiratory investigation.* – 2019.

189. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/ cma.j.cn112151-20200312-00193 (in Chinese).
190. Yilmaz I., Terl M. Asthma management: A new phenotype, based approach using presence of eosinophilia and allergy / I. Yilmaz // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 1587-1589.
191. Yu HY; Cai ZF Eosinophil cationic protein mRNA expression in children with bronchial asthma // *Genet Mol Res*] 2015 Nov 13; Vol. 14 (4), pp. 14279-85.
192. Zhan L. et al. Study on negative expiratory pressure technique in children with bronchial asthma // *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*. – 2019. – T. 31. – №. 1. – C. 87-90.
193. Zhang HQ; Zhang JJ Liu YD. Application of pulmonary function and fractional exhaled nitric oxide tests in the standardized management of bronchial asthma in children].// *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*] 2017 Apr; Vol. 19 (4), pp. 419-424.
194. Zhang P., Li J., Liu H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020; 8. pp. 1419-1424
195. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinical Medicine*. 2020; 25: 100463. pp. 49-54.