

На правах рукописи

Марковская Анжелика Игоревна

ПРЕДИКТОРЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ МОНТЕЛУКАСТОМ
У ДЕТЕЙ 1-5 ЛЕТ С ОСТРЫМИ БРОНХИТАМИ

3.1.21. – Педиатрия

3.1.29. – Пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Чита – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Гаймоленко Инесса Никандровна

доктор медицинских наук, профессор

Мизерницкий Юрий Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Таточенко Владимир Кириллович

советник директора Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор

Зайцев Андрей Алексеевич

главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита диссертации состоится «___» _____ 20___ г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.11 при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1) и на сайте www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дубровская Мария Игоревна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Высокая частота (75-250 на 1000 детей в год) острых бронхитов у детей первых лет жизни при ОРВИ, нередкое развитие у них острой бронхиальной обструкции с её рецидивированием и последующим формированием бронхиальной астмы (БА) ставят эти проблемы в ряд чрезвычайно актуальных для педиатрии и пульмонологии (Таточенко В.К., 2012; Заплатников А.Л., 2017; Симонова О.И., 2015; Мизерницкий Ю.Л., 2018; Геппе Н.А., 2019; Everard M.L., 2016; Kabra S.K., 2017; Guo J., 2019).

Дифференциальная диагностика острого обструктивного бронхита и БА у детей первых лет жизни представляет большие сложности (Геппе Н.А., 2012; Мизерницкий Ю.Л., 2018, 2019; Симонова О.И., 2015; Овсянников Д.Ю., 2016). В то же время в ряде проспективных исследований показано, что дети раннего возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и риском развития БА в 30-50% случаев реализуют данное заболевание в более старшем возрасте (Martinez F.D., 1995; Мизерницкий Ю.Л., 2010; Kappelle L., Brand P. L., 2012; Шахова Н.В., 2021). Как ошибочная диагностика, так и гиподиагностика БА в данном возрастном периоде влекут за собой необоснованные сложности в тактике ведения этих больных.

Поскольку в настоящее время отсутствуют валидные инструменты для верификации диагноза БА у детей в возрасте до 5 лет, в диагностике применяется вероятностный подход, основанный на оценке клинической картины, семейного и личного аллергоанамнеза (Национальная программа по БА, 2017; Геппе Н.А., 2019). Поэтому следует считать перспективным дальнейший поиск алгоритмов прогноза острых бронхитов у детей 1-5 лет, а также подходов к дифференцированным профилактическим мероприятиям, направленным на снижение частоты и тяжести повторных эпизодов бронхиальной обструкции, формирования гиперреактивности бронхов и БА.

Степень разработанности темы исследования

Многие работы, как отечественных, так и зарубежных авторов посвящены изучению факторов риска, этиологии, патогенетических механизмов, терапевтических подходов и прогноза рецидивов бронхообструкции на фоне острых респираторных инфекций (ОРИ), частоты формирования у этих детей бронхиальной астмы (Зайцева О.В., 2013; Мизерницкий Ю.Л., 2014, 2018, 2019; Иванова Н.А., 2016; Закиров И.И., 2016; Oksel C., 2018).

Однако с учетом многофакторности изучаемой патологии и лежащих в её основе различных патогенетических механизмов, анализ значимости отдельных предикторов БА и их

сочетания у детей требует дальнейшего изучения (Закиров И.И., 2016; Геппе Н.А., 2019; Савенкова Н.Д., 2019; Белоглазов В.А., 2020).

Научный интерес представляет также изучение степени тяжести вентиляционных нарушений при острых бронхитах, для объективной оценки которых в данном возрасте использование традиционных методов функциональной диагностики ограничено. В связи с этим, метод компьютерной бронхофонографии получает все большую распространенность в педиатрической практике (Геппе Н.А., Малышев В.С., 2016, 2018, 2019; Мещеряков В.В., 2018). Однако, исследования в данном перспективном направлении единичны.

Известно, что в развитии острого обструктивного бронхита, формировании высокого риска развития БА важное значение имеютотягощенный семейный аллергоанамнез, атопия у ребенка, неспецифическая гиперреактивность бронхов, а также особенности иммунного ответа на респираторную инфекцию (Иванова Н.А., 2016; Смольникова М.В., 2017; Намазова-Баранова Л.С., 2019). Исследование особенностей реагирования иммунной системы и поиск значимых иммунологических биомаркеров при острых бронхитах, представляется перспективным для понимания патогенетических механизмов развития заболевания. Оценить направление иммунного ответа можно путем проведения анализа продукции Th1/про- и Th2/противовоспалительных цитокинов, а также хемокинов (Симбирцев А.С., Тотолян А.А., 2015; Антонюк и др., 2018). Имеющиеся данные о функциональном состоянии и степени активации иммунной системы при острых бронхитах, в том числе обструктивных, немногочисленны и довольно противоречивы, что требует дальнейших исследований (Заплатников А.Л., 2018; Савенкова Н.Д., 2019; Камалтынова Е.М., 2021). Работ по изучению экспрессии СС и СХС-хемокинов у детей 1-5 лет с острыми бронхитами до настоящего времени не проводилось.

Многочисленные исследования, как отечественных, так и зарубежных авторов, посвящены вопросу оценки прогноза развития БА у детей с синдромом бронхиальной обструкции инфекционного генеза (Овсянников Д.Ю., 2017; Геппе Н.А., 2019; Мизерницкий Ю.Л., 2019; Hodgekiss С., 2017; Oksel С., 2019). А.М. Pescatore с соавторами (2014) разработали предиктивный тест по БА – опросник «Asthma Prediction Tool», опробование русскоязычной версии опросника было осуществлено Е.Г. Фурманом и соавторами (2018). Проспективных исследований по оценке прогностической способности данной предиктивной модели у детей с острыми бронхитами в Российской Федерации до настоящего времени не проводилось.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности назначения противовоспалительной терапии у детей группы риска развития БА, прежде всего, с целью её профилактики (Иванова Н.А., 2016; Геппе Н.А., 2019; Мизерницкий Ю.Л., 2019, 2020; Burman А., 2018). Исследования в данном направлении демонстрируют высокую эффективность

применения ингаляционных ГКС курсом (1-2 месяца) (Геппе, 2019; GINA, 2021). В ряде исследований продемонстрирована эффективность курсового приема монтелукаста, назначаемого детям с риском развития БА, с целью уменьшения формирования бронхиальной гиперреактивности (Hussein H.R., 2017; Keskin O., 2018; Castro-Rodriguez J.A., 2018). Однако подчеркивается необходимость дальнейших исследований для доказательства его клинической эффективности (Руженцова Т.А., 2019; Мизерницкий Ю.Л., 2019, 2020; Keskin O., 2018).

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, всё же остается ряд дискуссионных вопросов (Овсянников Д.Ю., 2017; Hodgekiss C., 2017; Beigelman A., 2017; Oksel C., 2019). Поэтому дальнейший поиск алгоритмов прогноза острых бронхитов у детей 1-5 лет, информативных предикторов рецидивирования бронхиальной обструкции, формирования бронхиальной астмы, а также подходов к дифференцированным профилактическим мероприятиям является актуальным и перспективным.

Цель исследования

Определить предикторы бронхиальной астмы и клиническую эффективность монтелукаста у детей 1-5 лет с острыми бронхитами.

Задачи исследования

1. Дать клинико-функциональную характеристику детей больных острыми бронхитами и определить у них особенности цитокинового профиля.
2. Проанализировать катамнез детей раннего возраста с острыми бронхитами в сопоставлении с риском развития бронхиальной астмы по опроснику «Asthma Prediction Tool».
3. Определить предикторы и дополнительные прогностические критерии бронхиальной астмы у детей с острыми бронхитами.
4. Оценить клиническую эффективность применения блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) у детей с положительным предиктивным индексом развития бронхиальной астмы.

Научная новизна

Разработана прогностическая модель, доказывающая значимый вклад в формирование БА у детей 1-5 лет с острыми бронхитами комплекса таких предикторов как атопический дерматит, отягощенный семейный аллергологический анамнез, хронический аденоидит.

Впервые показано, что иммунологическими маркерами острого обструктивного бронхита являются низкие сывороточные концентрации МР-1 β и IL-8, при высоких значениях IL-1 β , IL-6, IL-10. Выявлено, что в группе детей, имеющих ≥ 3 эпизодов бронхообструктивного

синдрома в течение года, отмечается паттерн ответа с высоким уровнем МР-1 α , но низким уровнем IL-8. Для детей с острым простым бронхитом, наоборот, характерно значимое повышение уровня IL-8.

Установлена клиническая значимость и диагностическая информативность предиктивного теста развития БА по опроснику «Asthma Prediction Tool» у пациентов раннего возраста с острыми бронхитами.

Доказано, что пролонгированный курс терапии препаратом монтелукаст у детей раннего и дошкольного возраста с высоким риском формирования БА сопровождается снижением частоты респираторных инфекций, повторных бронхообструктивных эпизодов, косвенных признаков гиперреактивности бронхов.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют имеющиеся представления о механизмах возникновения и особенностях иммунологических изменений при разных формах острого бронхита у детей 1-5 лет.

Комплексный анализ анамнестических данных, клинико-этиологических, функциональных и иммунологических показателей даёт возможность осуществить персонифицированный подход к ребенку с острым бронхитом.

Применение в повседневной практике опросника «Asthma Prediction Tool» позволяет оценить степень риска развития БА у детей первых трех лет жизни с острыми бронхитами.

У детей 2-5 лет с рекуррентным БОС и высоким риском последующего развития БА, научно обоснована целесообразность профилактической противовоспалительной терапии монтелукастом и показана его эффективность.

Методология и методы исследования

В основу диссертационного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне проспективного, сравнительного контролируемого исследования. Обследовано 109 детей с острыми бронхитами в возрасте от 1 года до 5 лет, в контрольную группу включено 29 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту. Использованы клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значимыми факторами риска развития острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста являются: неблагоприятный аллергологический наследственный

анамнез, аллергическая конституция, атопический дерматит, пассивное курение. Клинико-лабораторная картина острого обструктивного бронхита в сравнении с острым простым бронхитом отличается умеренным катаральным и интоксикационным синдромом, наличием эозинофилии. В этиологическом спектре острых бронхитов лидирует респираторно-синцитиальная инфекция. При остром обструктивном бронхите чаще регистрируется риновирусная инфекция.

2. Изменения функциональных показателей внешнего дыхания, по данным КБФГ, зависят от формы острого бронхита. Дети с рекуррентным обструктивным бронхитом, отличаются высоким уровнем показателя акустического компонента работы дыхания во всех частотных диапазонах.

3. Наряду со сходными сдвигами иммунологических показателей, при разных формах острого бронхита имеются различия в цитокиновом спектре.

4. Опросник «Asthma Prediction Tool» позволяет спрогнозировать риск формирования БА у ребенка, перенесшего острый бронхит в раннем возрасте. На основании клинико-анамнестических данных построена прогностическая модель развития БА у детей с острыми бронхитами. При положительном индексе предрасположенности (API) пролонгированный курс монтелукаста способствует уменьшению длительности, тяжести течения респираторных заболеваний, снижению частоты повторных бронхообструктивных эпизодов, косвенных признаков гиперреактивности бронхов и риска формирования БА.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность основных научных положений диссертации обусловлена достаточным объемом материала, применением современных лабораторных и инструментальных методов обследования, методов статистической обработки.

Результаты исследования представлены на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2018); Всероссийском конгрессе Боткинские чтения (Санкт-Петербург, 2018); XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2018); Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2018); III Дальневосточном медицинском молодежном форуме «Актуальные вопросы современной медицины» (Хабаровск, 2019), XX Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2021), работа удостоена второй премии на Всероссийском конкурсе молодых учёных (Москва, 2021).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, а также внедрены в лечебно-диагностическую практику пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» г. Читы, в практическую деятельность Детского поликлинического отделения №3 ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формулам научных специальностей: 3.1.21. – Педиатрия; пунктам 1, 4 и 5 области исследований; 3.1.29. – Пульмонология; пунктам 1, 2, 3 и 5 области исследований.

Личный вклад автора

Автором лично спланирован дизайн исследования, проведены клинические наблюдения, осуществлена запись бронхофонограмм, систематизированы полученные результаты, выполнена их статистическая обработка.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 рисунками, 30 таблицами и 2 клиническими примерами. Список литературы содержит 193 источника, из них 92 отечественных и 101 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели обследовано 109 детей в возрасте от 1 года до 5 лет ($2,9 \pm 1,2$ лет) с острыми бронхитами (группа наблюдения) и 29 практически здоровых детей ($3,6 \pm 0,8$ лет), составивших контрольную группу. Наблюдавшиеся пациенты были разделены в зависимости от формы острого бронхита на две группы: первую группу составили 75 детей с

острым обструктивным бронхитом ($2,8 \pm 1,2$ лет); вторую группу – 34 пациента с острым простым бронхитом ($2,7 \pm 1,1$ лет).

Исследование соответствовало принципам Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (№86 от 01.11.2017г.). Родители всех детей, были проинформированы о дизайне, методах обследования и дали письменное согласие на участие.

Критерии включения в группу наблюдения: дети с острыми бронхитами в возрасте от 1 года до 5 лет. Критерии отбора детей в контрольную группу: отсутствие вирусных и бактериальных инфекций в течение 1 и более месяцев, предшествующих исследованию. Критерии исключения: дети, имеющие сопутствующие хронические заболевания, наследственные или врождённые заболевания. Отказ от участия в исследовании.

Первый этап – оценка анамнеза, клинико-этиологических, иммунологических и функциональных параметров у детей исследуемых групп. Пациенты с ООБ были распределены в 2 подгруппы: 1 подгруппа ($n=32$) – дети, имеющие в анамнезе <3 эпизодов БО на фоне ОРВИ за прошедшие 12 месяцев; 2 подгруппа ($n=43$) – дети, имеющие ≥ 3 эпизодов БО в течение предшествующего года. На данном этапе осуществлялось взятие мазка из ротоглотки для идентификации респираторных вирусов (РНК РС-вируса; РНК метапневмовируса; РНК вирусов парагриппа 1,2,3,4 типов; РНК коронавирусов (OC43, 229E, NL63, HKU1), РНК риновирусов; ДНК аденовируса) методом обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ОТ-ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени, с помощью сертифицированного набора фирмы «ДНК-Технология» (Россия) - «ОРЗ ВирусКомплекс»; забор крови из кубитальной вены, для оценки уровней цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IFN- α 2, IFN- β , IFN- γ) и хемокинов (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, эотаксин, GRO α , IL-8, MIG, IP-10, I-TAC) в сыворотке крови методом проточной цитометрии с использованием сертифицированных наборов серии Multiplex – Human anti-Virus Response panel и Human Proinflammatory Chemokine Panel (BioLegend, США). Оценка функции внешнего дыхания у детей исследуемых групп выполнена методом компьютерной бронхофонографии (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн-01», МЭИ, Россия).

Второй этап – оценка риска развития бронхиальной астмы. Проведено сравнительное, проспективное, когортное исследование. Исходно выполнено интервьюирование 90 (82,6%) родителей детей с острыми бронхитами в возрасте 1-3 лет, из них 62 (82,7%) с ООБ, 28 (82,4%) пациентов с ОПБ при помощи русскоязычной версии опросника «Asthma Prediction Tool» (Фурман Е.Г., 2018), через 18 месяцев была сопоставлена частота манифестации БА.

Третий этап – создание прогностической модели риска развития бронхиальной астмы с помощью многофакторного регрессионного логистического анализа (Петри А., Сэбин К., 2015).

Четвертый этап – определение эффективности профилактического использования блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста).

Обследовано 50 детей с положительным АРІ в возрасте от 2 до 5 лет. Согласно дизайну работы 30 детей (основная группа) наряду с традиционным лечением, принимали препарат монтелукаст (Сингуляр) по 1 таблетке (4 мг) 1 раз в день курсом 3 месяца, мониторинг состояния проводился дважды (через 1 и 3 месяца). У 1 ребенка через один месяц от начала курса терапии монтелукастом стала отмечаться раздражительность, в связи с чем препарат был отменен, а пациент исключен из исследования. Пациенты группы сравнения (n=20) монтелукаст не получали, ограничиваясь симптоматической терапией в периоды респираторных инфекций. Критериями эффективности явились кратность и длительность течения ОРЗ, частота возникновения свистящих хрипов у детей обеих групп. В основной группе проведена оценка выраженности симптомов ОРИ (на основании расчета клинического индекса (КИ)) (Таблица 1).

Таблица 1 - Балльная оценка клинических симптомов при респираторной инфекции у детей

Признаки	Баллы			
	0	1	2	3
Заложенность носа	нет	слабо выражена	умеренно выражена	сильно выражена
Интенсивность выделений из носа	нет	скудные	умеренно выражены	обильные
Изменение дыхания	нет	влажные хрипы при дыхании	свистящее дыхание	втяжение уступчивых мест грудной клетки
Длительность кашля	1-2 недели	2-3 недели	1-2 месяца	более 2 месяцев
Интенсивность кашля в дневное время	нет	кашель в течение одного короткого периода	более чем два периода кашля в течение дня	частый кашель в течение дня, не мешающий повседневной активности
Интенсивность кашля в ночное время	нет	в течение ночи один раз сон был нарушен кашлем	2-3 пробуждения ночью из-за кашля	частый кашель большую часть ночи
Сумма баллов (КИ)				

По истечении периода наблюдения (90 дней) проводился контрольный опрос родителей детей, внимание уделялось частоте ОРИ, в том числе с развитием БО, признакам

гиперреактивности бронхов. В основной группе оценивались клинические проявления ОРИ с повторным расчетом КИ, разность которого до и после лечения отражала коэффициент эффективности (Таблица 2).

Таблица 2 - Шкала оценок эффективности курса лечения

Результат лечения	Разность КИ до и после лечения	Коэффициент эффективности
Без эффекта	0	1
Незначительный эффект	1-2	2
Удовлетворительный	3-5	3
Хороший	6-9	4
Отличный	10 и более	5

Общее количество выполненных клинико-anamnestических, лабораторных, и инструментальных методов представлено в Таблице 3.

Таблица 3 - Объем выполненных исследований, n

Методы исследования	Группа наблюдения (n=109)			Группа контроля (n=29)
	ООБ (n=75) – группа 1		ОПБ (n=34) - группа 2	
	Подгруппа 1 (n=32)	Подгруппа 2 (n=43)		
Общий осмотр	32	43	34	29
Анкетирование для уточнения анамнеза	32	43	34	29
Интервьюирование родителей по опроснику АРТ	27	35	28	-
Общий анализ крови	32	43	34	-
ПЦР	32	43	34	29
Проточная цитометрия	25	28	34	13
КБФГ	32	43	34	29

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ биологических антенатальных и постнатальных данных выявил, что значимыми факторами риска развития острых бронхитов у детей 1-5 лет, являются: неблагоприятное течение беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, курение матери во

время беременности, обострение хронических заболеваний; перенесенные респираторные инфекции на первом году жизни, аллергическая конституция ($p<0,05$). Важную роль в развитии патологии респираторного тракта играютотягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, наличие сопутствующей аллергопатологии у пациентов ($p<0,05$). Среди факторов окружающей среды значимым в развитии острого бронхита является пассивное курение ($p<0,05$). Полученные результаты согласуются с данными других авторов (Зайцева О.В., 2017; Kabra S.K, 2017; Carande E.J., 2018; Guo J., 2019).

При оценке триггеров развития ООБ выявлено, что у 34 (45,3%) детей этой группы отмечались проявления аллергического типа конституции на первом году жизни, в группе с ОПБ – у 7 (20,6%) пациентов ($OR=3,2$; $p=0,01$). У детей с ООБ в сравнении со второй группой пассивное курение встречалось достоверно чаще ($p<0,05$), увеличивая вероятность развития БОС в 2,5 раза ($95\%CI=1,1-6,2$). Отягощенная наследственность по атопии чаще встречалась в группе детей с ООБ - у 54 (72%), чем в группе ОПБ - у 9 (26,5%) ($p<0,001$), что является предиктором развития БОС ($OR=7,14$; $95\%CI=2,9-17,8$). Атопический дерматит в анамнезе значимо чаще встречался у детей первой группы ($p<0,001$), повышая риск развития у ребенка бронхообструкции ($OR=11,2$; $95\%CI=3,1-39,8$). Полученные данные по причинно-значимым триггерам БОС сопоставимы с результатами работ других авторов (Симонова О.И., 2015; Геппе Н.А., 2016, 2019; Овсянников Д.Ю., 2017; Koefoed H.J., 2021).

Сравнительный анализ клинических характеристик показал, что явления ринофарингита в дебюте заболевания достоверно чаще встречались у детей с ОПБ – у 23 (67,6%), в группе с ООБ - у 35 (46,7%) ($p=0,04$). Повышение температуры тела отмечалось у большинства детей 81 (74,3%), однако в группе с ООБ достоверно чаще регистрировалась субфебрильная температура – у 31 (41,3%), по сравнению со 2 группой – у 6 (17,6%) ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$). Фебрильная температура значимо чаще встречалась у детей с ОПБ – 25 (73,5%), чем с ООБ – 19 (25,3%) ($\chi^2=22,6$; $p<0,001$). Следует отметить, что развитие ООБ достоверно чаще происходило на фоне нормальной температуры тела ($p=0,007$). Симптомы интоксикации отмечались у 52 (47,7%) больных, при этом отказ от еды, вялость чаще регистрировались у детей с ОПБ – у 15 (44,1%), чем в группе ООБ - у 17 (22,7%) ($p=0,02$). По мнению ряда авторов, повторные эпизоды БО и относительно слабо выраженные симптомы ОРИ ориентируют на проведение дифференциального диагноза с бронхиальной астмой (Геппе Н.А., Иванова Н.А., 2019; Национальная программа по БА, 2017).

При анализе гемограмм выявлено, что у детей с ООБ достоверно чаще регистрировалась эозинофилия ($7\pm1\%$) - у 14 (18,7%), в группе с ОПБ данные изменения выявлены только у одного ребенка ($p=0,02$). По литературным данным эозинофилию в периферической крови можно расценивать как диагностический критерий высокого риска реализации бронхиальной

астмы (Закиров И.И., 2016; Иванова Н.А., 2016, 2019; Национальная программа по БА, 2017).

Методом ПЦР респираторные вирусы в мазках из ротоглотки были обнаружены у 72 (66,1%) детей из группы наблюдения и 18 (62,1%) детей контрольной группы ($p>0,05$). Микст-инфекции достоверно чаще регистрировались у детей с острыми бронхитами - 17 (23,6%), у детей контрольной группы сочетаний вирусов не выявлено ($p<0,05$).

Известно, что некоторые возбудители могут вызывать БО с большей частотой. Нами выявлено, что в этиологической структуре острых бронхитов преобладал РС-вирус, однако частота его встречаемости значимо не отличалась между детьми двух групп ($p>0,05$). На втором месте по частоте выявления стоит аденовирусная инфекция, которая обнаружена у 11 (20,8%) детей с ООБ и 2 (10,5%) с ОПБ ($p>0,05$). Синдром бронхиальной обструкции достоверно чаще развивался на фоне риновирусной инфекции, которая была выявлена у 13 (24,5%) детей с ООБ, в группе детей с ОПБ риновирус не зарегистрирован ($p=0,02$).

Результаты КБФГ у детей, как с ООБ, так и с ОПБ в сравнении с группой контроля, характеризуются повышением уровня акустического компонента работы дыхания (АКРД) во всех частотных диапазонах ($p<0,001$). При парном сравнении у детей с ООБ отмечается более значимое увеличение, акустических показателей дыхания, чем при ОПБ ($p<0,001$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели АКРД у детей с ООБ и ОПБ, Ме [Q0,25-Q0,75]

Показатели	Группа 1 (n=75)	Группа 2 (n=34)	Контрольная группа (n=29)	p*
АКРД1, мкДж	1278,9 [569,6; 2077,9]	329,8 [247,1; 469,3]	41,5 [29,5; 54,3]	$p_{1-K} < 0,001$ $p_{2-K} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
АКРД2, мкДж	154,3 [58,97; 228,1]	53,7 [28,02; 74,2]	4,03 [3,05; 5,7]	$p_{1-K} < 0,001$ $p_{2-K} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
АКРД3, мкДж	3,24 [2,09; 4,87]	0,85 [0,68; 1,2]	0,17 [0,13; 0,36]	$p_{1-K} < 0,001$ $p_{2-K} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$
АКРД общий, мкДж	158,9 [63,3; 232,4]	54,7 [32,4; 75,1]	4,2 [3,3; 5,9]	$p_{1-K} < 0,001$ $p_{2-K} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$

Примечание: * - достоверность различий между группами по критерию Манна-Уитни.

Нами выявлено, что у пациентов, имеющих в анамнезе 3 и более эпизодов обструктивного бронхита за последние 12 месяцев, в сравнении с детьми первой подгруппы наблюдается повышение уровня АКРД1 - в 2 раза (1561,5 [856,3; 2256,3] и 744,8 [428,9; 1367,6])

мкДж, $p<0,05$), АКРД2 - в 2,4 раза (177,4 [64,8; 301,2] и 74,5 [54,5; 169,7] мкДж, $p<0,05$), АКРД3 - в 1,8 раза (4,29 [2,5; 5,6] и 2,44 [1,8; 3,5] мкДж, $p<0,05$), акустического компонента работы дыхания в полном частотном диапазоне (АКРДобщ) - в 2,3 раза (179,9 [66,9; 304,4] и 78,1 [57,4; 172,1] мкДж, $p<0,05$) соответственно, что свидетельствует о более выраженных функциональных нарушениях дыхательной системы. По данным Н.А. Геппе и соавторов (2016) у детей раннего возраста с повторными обструктивными бронхитами в период отсутствия респираторных симптомов и у больных с БА вне обострения, показатели АКРД в высокочастотной части спектра были сопоставимо повышенными ($0,12\pm0,01$ мкДж и $0,11\pm0,03$ мкДж соответственно; $p=0,93$) и свидетельствовали о наличии скрытых проявлений БО.

В ходе анализа цитокинового спектра у детей с ООБ и ОПБ были выявлены сходные сдвиги иммунологических показателей, с тенденцией к большей их выраженности при наличии бронхиальной обструкции. На Рисунке 1 показано, что у пациентов с ООБ, в отличие от ОПБ, в остром периоде заболевания отмечаются значимые повышения уровней как провоспалительных (IL-1 β , IL-6), так и противовоспалительных цитокинов (IL-10) ($p<0,05$).

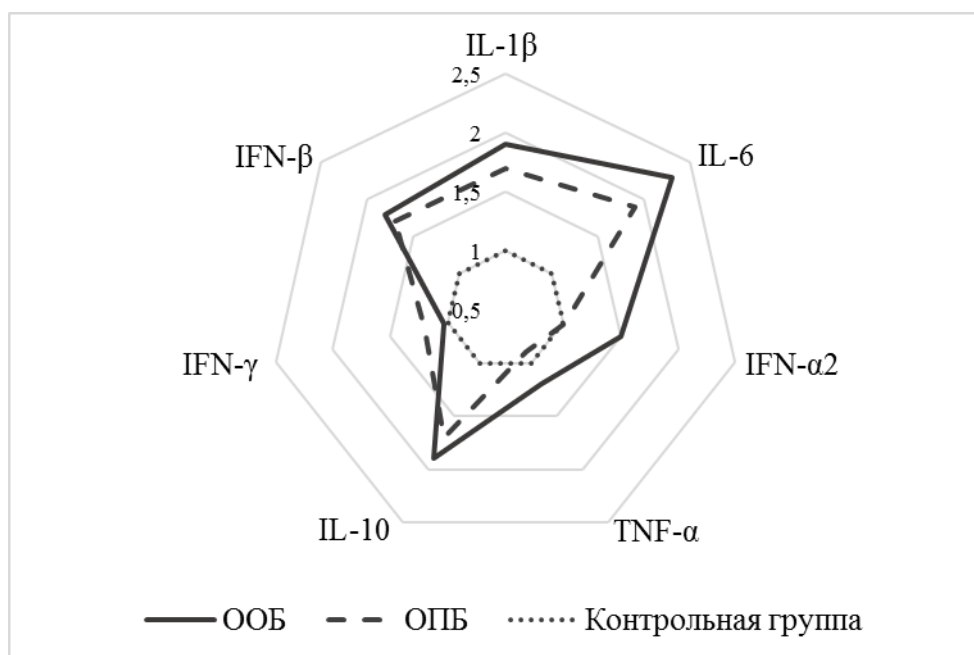


Рисунок 1 - Содержание цитокинов в сыворотке крови (Ме) у детей обследованных групп. Правильный семиугольник отражает показатели контрольной группы, принятые за единицу.

В работах последних лет показана значимость экспрессии Th1-цитокинов в патогенезе рекуррентного синдрома бронхиальной обструкции, приводящего к формированию гиперреактивности дыхательных путей (в результате хронического воспаления) и бронхиальной астмы (Van de Kant K.D., 2010; Романцев М.Г., 2017; Савенкова Н.Д., 2019). По данным разных авторов, у детей с атопией на фоне респираторной инфекции превалирует активация

гуморального типа иммунного реагирования с преобладанием активации Т-хелперов 2-го типа (Th2) и последующей экспрессией IL-4, IL-10, что индуцирует антителообразование, в частности IgE (Hodgekiss C., 2017, Garcia, M.L., 2019). Также экспериментально подтверждено, что мононуклеарные клетки периферической крови от больных БА в ответ на стимулирование их риновирусом проявляют недостаточный иммунный ответ в отношении продукции IFN- γ , при этом увеличивается экспрессия IL-4 и IL-10 по сравнению с контролем (Ramilo O., 2019)

IFN- β является ключевым компонентом врожденного иммунного ответа на вирусную инфекцию. Показано, что его концентрация у детей первой и второй групп значимо выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$).

Развитие острого воспаления тесно связано с синтезом хемокинов. При анализе хемокинового статуса в зависимости от клинического варианта течения острого бронхита выявлены значимые различия между детьми с ООБ и ОПБ (Рисунок 2).

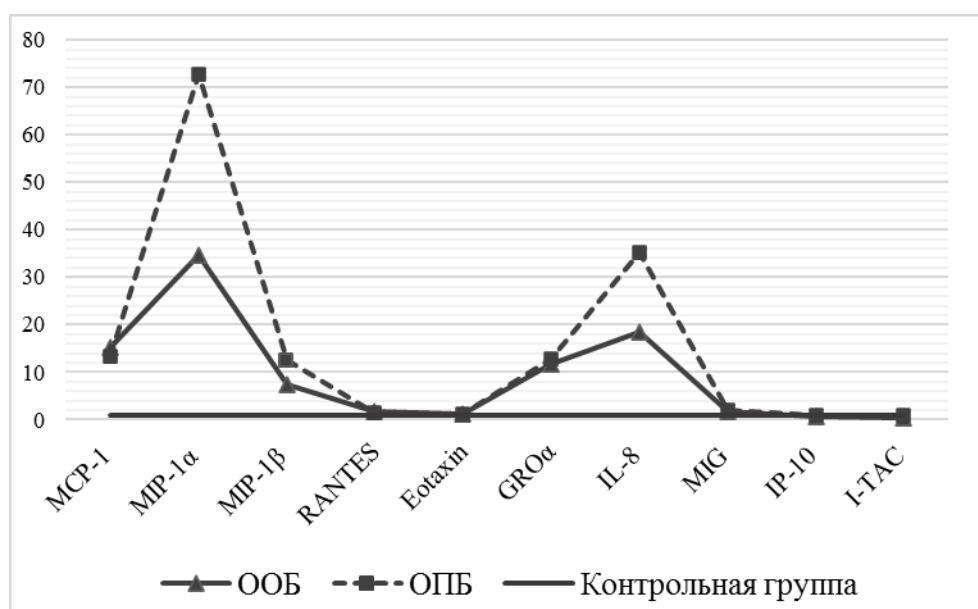


Рисунок 2 - Содержание хемокинов в сыворотке крови у детей с острыми бронхитами (Me) в сравнении с показателями контрольной группы, принятыми за единицу.

Нами установлено, что в группе детей с ООБ содержание макрофагальных воспалительных белков – MIP-1 α и MIP-1 β в сыворотке крови в два раза ниже, чем у детей с ОПБ (159,9 [102,1; 373,2] и 335,1 [131,9; 926,5] пг/мл; 35,9 [24,6; 59,6] и 60,6 [28,6; 141,7] пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Отличительной особенностью детей с ООБ, также является значительно более низкая концентрация у них IL-8 в остром периоде, в сравнении с ОПБ (1200,9 [606,1; 2466,3] и 2279,2 [783,4; 6094,4] пг/мл соответственно; $p < 0,05$).

В течение десятилетий считалось, что тяжесть и течение респираторной инфекции,

является результатом неконтролируемого ответа хозяина на репликацию вируса, но недавнее исследование показало, что сильный врожденный иммунный ответ на ранней стадии инфекции является защитным, обуславливая снижение тяжести течения заболевания и частоты развития осложнений, в частности, синдрома бронхиальной обструкции (Piedra F.A., 2017). Таким образом, данный факт, вероятно, говорит о значимости данных хемокинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, связанных с клиническим течением острых бронхитов.

Ряд исследований подтверждают, что у детей с рецидивами БОС на фоне ОРВИ имеются иммунологические особенности, в частности, цитокиновой системы (Fahy J.V., 2015; Москалев А.В., 2017; Воронина Е.В., 2018; Савенкова Н.Д., 2019).

На Рисунке 3 показаны наиболее значимые изменения, выявленные нами у детей с рекуррентным БОС (≥ 3 и < 3 эпизодов за последние 12 месяцев).

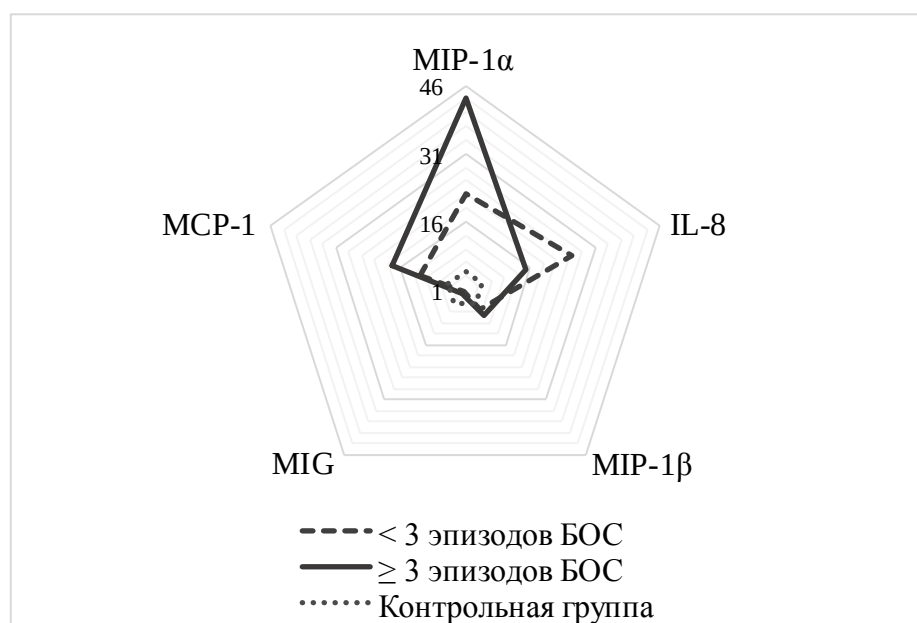


Рисунок 3 - Содержание хемокинов (Ме) в сыворотке крови у детей с разной частотой БОС в анамнезе. Правильный пятиугольник отражает показатели контрольной группы, принятые за единицу.

Отмечено, что у пациентов, имевших 3 и более рецидива БО, содержание MIP-1α в сыворотке крови в 1,8 раза выше, в сравнении с детьми, в анамнезе которых БО не превышала двух раз в год (199,1 [131,7; 524,9] и 111,4 [59,6; 225,2] пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Известно, что MIP-1α посредством взаимодействия с рецептором CCR1 привлекает эозинофилы в очаг воспаления, таким образом, участвует в гуморальном иммунном ответе, данный факт подтверждает значимость Th2-пути в патогенезе повторных эпизодов БО и задействованность

эозинофильного воспаления (Бибкова А.А., 2012; Quah P.L., 2014; Москалев А.В., 2017). Так же выявлено, что у детей, имеющих в анамнезе 3 и более эпизодов БОС в течение года, уровень IL-8 был в 2,3 раза ниже, чем у детей с ОПБ (975,9 [487,9; 2875,1] и 2279,2 [783,4; 6094,4] пг/мл, соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с рецидивами БО отмечается паттерн ответа с высокими уровнями MIP-1 α , но низкими уровнями IL-8.

Большое значение в дифференциальной диагностике между повторными эпизодами ООБ и БА имеет анализ анамнестических данных. Важно отметить, что в подгруппе детей, имеющих ≥ 3 эпизодов БО в течение года,отягощенный семейный аллергоанамнез встречался в 1,6 раз чаще, чем в первой подгруппе (OR=5,4; 95%CI 1,8-16,5; $p < 0,05$). Пациенты 2 подгруппы в 3 раза чаще, чем в первой, страдали атопическим дерматитом (OR=7,7; 95%CI 2,7-21,9; $p < 0,05$).

Хронический аденоидит в 4 раза чаще регистрировался у детей второй подгруппы, чем в первой ($p=0,02$), что указывает на повышенный риск развития повторных эпизодов БО на фоне ОРИ (OR=5,8; 95%CI=1,2-28,2). Это согласуется с данными о том, что аллергическая сенсibilизация нередко встречается у детей с аденоидитами, влияет на их развитие и течение (Радчик Е.Ю., Злобина Н.В., 2015).

В настоящее время весьма актуальным является прогнозирование риска последующего развития БА у детей, перенесших в раннем возрасте эпизоды свистящего дыхания и/или кашля. По итогам анкетирования по вопроснику АРТ нами выявлено, что дети с ОПБ в 100% случаев имели низкий риск развития БА; в то время как в группе с ООБ 26 (41,9%) детей имели низкий риск, 28 (45,2%) – средний риск, а 8 (12,9%) детей – высокий риск. Катамнестическое обследование (через 18 месяцев) показало, что диагноз БА легкой степени был верифицирован у 19 (30,6%) пациентов, из них большинство - 15 (78,9%), согласно опроснику, имели средний риск развития заболевания, а четверо (21,1%) пациентов были изначально отнесены к группе высокого риска. Важно отметить, что у детей из группы низкого риска, случаев манифестации БА за анализируемый период катамнестического наблюдения не зарегистрировано.

Для определения предикторов БА проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ на обучающей выборке ($n=72$). Из общего числа изучаемых предикторов в итоговое уравнение логистической регрессии вошли три, которые с высокой степенью вероятности влияли на риск развития заболевания (Таблица 5).

Таблица 5 - Основные значения уравнения логистической регрессии

Предиктор	β	Std. Err. of β	B	Std. Err. B	p
Константа	–	–	-0,592	0,217	0,009
Атопический дерматит	0,453	0,089	0,409	0,080	<0,0001
Отягощенный аллергоанамнез со стороны родственников I линии	0,307	0,089	0,261	0,075	0,001
Хронический аденоидит	0,233	0,079	0,281	0,096	0,005

Примечание: β – регрессионный коэффициент; Std. Err. of β – стандартная ошибка β ; B – свободный член; Std. Err. B – стандартная ошибка B; p – уровень статистической значимости.

Таким образом, уравнение логистической регрессии для выявления вероятности развития БА у детей с острым бронхообструктивным синдромом инфекционного генеза имеет следующий вид: $B = -0,592 + 0,453 \times x_1 + 0,307 \times x_2 + 0,233 \times x_3$; где: x_1 – атопический дерматит в анамнезе; x_2 – отягощенный аллергоанамнез со стороны родственников I линии; x_3 – хронический аденоидит.

Для полученного уравнения логистической регрессии проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Площадь под ROC-кривой (AUC - Area Under Curve) составила 0,87, что соответствует хорошему качеству предлагаемой математической модели (Рисунок 4).

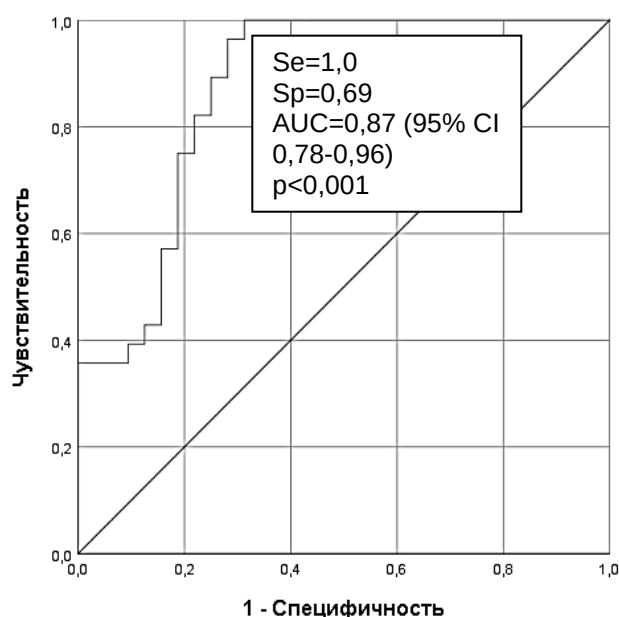


Рисунок 4 - ROC-анализ для логистической модели

При тестировании, разработанной математической модели логистической регрессии на контрольной выборке (n=18), включающей в себя 5 детей с верифицированным диагнозом БА после периода катamnестического наблюдения, нами была получена вероятностная оценка риска развития заболевания, превышающая значение 0,5.

Многие авторы признают, что паттерны “wheezing” (свистящих хрипов) у детей дошкольного возраста меняются с течением времени и на фоне проводимой противовоспалительной терапии (Геппе Н.А., 2019, Мизерницкий Ю.Л., 2019, 2020; Burman A., 2018; Nwokoro C., 2018; Castro-Rodriguez, J.A., 2018). Согласно современным рекомендациям детям, имеющим высокий риск развития БА, целесообразно коллегиальное (с участием аллерголога и/или пульмонолога) назначение профилактической противовоспалительной терапии – пролонгированный курс ингаляционных ГКС в низких дозах или блокаторов лейкотриеновых рецепторов (Геппе Н.А., 2019; Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., 2020).

В ходе оценки клинической эффективности пролонгированного курса монтелукаста (препарат Сингуляр по 1 таблетке (4 мг) 1 раз в день курсом 3 месяца), было установлено достоверное снижение продолжительности течения респираторной инфекции у детей основной группы с $17,5 \pm 5,5$ до $9,9 \pm 2,1$ суток ($p < 0,05$). Включение в терапию монтелукаста снизило частоту возникновения свистящих хрипов в 3,7 раза ($p < 0,05$). Согласно опросу родителей, косвенные признаки бронхиальной гиперреактивности отмечались у каждого второго ребенка основной группы (15 (51,7%)), через 1 месяц терапии сохранялись у 9 (31%) человек и через 3 месяца – у 4 (13,8%) из 29 наблюдавшихся ($p = 0,02$) (Таблица 6).

Таблица 6 - Частота респираторной заболеваемости за период 3-месячного наблюдения у детей основной группы, получавших лечение монтелукастом, в сравнении с группой сравнения, не получавшей такого лечения, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа (n=29)		Группа сравнения (n=20)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Количество ОРЗ за три месяца, раз	$2,2 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,7$
Продолжительность течения ОРИ, сут.	$17,5 \pm 5,5^*$	$9,9 \pm 2,1^*$	$15,6 \pm 3,6$	$15,3 \pm 3,4$
Количество эпизодов БО на фоне ОРИ за три месяца, раз	$1,4 \pm 0,7^*$	$0,38 \pm 0,2^*$	$1,3 \pm 0,6$	$1,1 \pm 0,5$
Свистящее дыхание и/или спастический кашель при физической нагрузке, резких запахах, смехе, плаче, n (%)	15 (51,7)**	4 (13,8)**	9 (45)	7 (35)

Примечание: * - достоверность различий в группах до и после лечения по Т-критерию Вилкоксона ($p < 0,05$). ** - достоверность различий в группах до и после лечения по критерию Мак-Немара ($p < 0,05$).

Благодаря расчёту клинического индекса до и после курса лечения, выявлена статистически значимая положительная динамика выраженности клинических симптомов ОРИ (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Динамика клинических симптомов респираторных инфекций до и после 3-х месячного курса монтелукаста (среднее количество баллов (М) по каждому симптому) (по оценке родителей).

* - достоверность различий между группами по Т-критерию Вилкоксона ($p < 0,001$).

По окончании курса большинство родителей отметили уменьшение заложенности носа и интенсивности ринореи. Выявлена достоверная положительная динамика явлений дискомфорта в грудной клетке, длительности и интенсивности кашля.

Разность КИ до и после лечения, отражающая коэффициент эффективности, показала, что хороший клинический эффект имел место у 58,6% детей, в трети случаев (у 34,5%) эффективность терапии монтелукастом была оценена как удовлетворительная. Незначительный результат лечения был - у 2 детей (6,9%).

В настоящее время существуют убедительные доказательства в пользу применения курсовой противовоспалительной терапии препаратом монтелукаст для предотвращения рецидивов синдрома бронхиальной обструкции на фоне ОРИ у детей дошкольного возраста (Keskin O., 2018; Мизерницкий Ю.Л., 2020; Morice A.H., 2020). Мета-анализ 14 рандомизированных контролируемых исследований (1372 пациента) показал, что монтелукаст действительно снижал частоту рецидивов свистящего дыхания, уменьшал частоту, длительность и тяжесть постинфекционного кашля (Антонович Ж.В., 2020). Наши результаты полностью согласуются с данными этих авторов.

Таким образом, благодаря полученным данным, расширены представления о клинко-функциональных, иммунологических характеристиках детей 1-5 лет с острыми бронхитами. Нами подтверждена значимость атопического дерматита и отягощенного семейного

аллергологического анамнеза в развитии бронхиальной астмы у детей с рекуррентным обструктивным бронхитом. Кроме этого обнаружено, что наличие коморбидной патологии в виде хронического аденоидита, повышает риск развития повторных эпизодов обструктивного бронхита и формирования бронхиальной астмы. Наши результаты показывают, что среди детей этого возраста с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и высоким риском последующего развития БА, научно обосновано, целесообразно и эффективно проведение профилактической противовоспалительной терапии монтелукастом, что может способствовать снижению частоты возникновения бронхообструктивного синдрома и формирования бронхиальной астмы.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина острого обструктивного бронхита в сравнении с острым простым бронхитом отличается умеренным катаральным и интоксикационным синдромом, наличием эозинофилии. В этиологическом спектре возбудителей острого обструктивного бронхита чаще отмечается риновирусная инфекция. Основными предрасполагающими факторами развития острого обструктивного бронхита являются: неблагоприятный аллергологический наследственный анамнез ($OR=7,1$; $95\%CI\ 2,9-17,8$), аллергическая конституция ($OR=3,2$; $95\%CI\ 1,2-8,3$), атопический дерматит ($OR=11,2$; $95\%CI\ 3,1-39,8$), пассивное табакокурение ($OR=2,6$; $95\%CI\ 1,1-6,2$). Паттерн дыхания у детей с острыми бронхитами характеризуется повышением показателя акустического компонента работы дыхания (АКРД) во всех частотных диапазонах. При этом у детей, имеющих 3 и более эпизода бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ за предшествующий год, величины всех показателей АКРД в среднем в два раза выше, чем у детей, перенесших 1-2 эпизода.

2. В цитокиновом профиле детей с острым обструктивным и простым бронхитом выявлены существенные различия, а именно острый обструктивный бронхит характеризуется низким уровнем экспрессии $MIP-1\beta$ и $IL-8$, высоким значением $IL-1\beta$, $IL-6$, $IL-10$. При рекуррентном обструктивном бронхите определена высокая концентрация $MIP-1\alpha$ и низкий уровень $MIP-1\beta$, $IL-8$. Для острого простого бронхита характерна высокая сывороточная концентрация $IL-8$.

3. При катамнестическом наблюдении бронхиальная астма легкой степени верифицирована у 30,6% детей, имеющих исходно средний и высокий риск развития заболевания по опроснику «Asthma Prediction Tool». У пациентов с низким риском случаев манифестации бронхиальной астмы за период наблюдения не зарегистрировано.

4. Построенная логистическая регрессионная модель свидетельствует, что наличие таких предикторов, как сопутствующий атопический дерматит, отягощенный аллергоанамнез

со стороны родственников I линии, хронический аденоидит, многократно повышает риск развития рекуррентного обструктивного бронхита и формирования бронхиальной астмы (соответственно $OR=7,7$; $95\%CI\ 2,7-21,9$; $OR=5,4$; $95\%CI\ 1,8-16,5$; $OR=5,8$; $95\%CI=1,2-28,2$).

5. Показана клиническая эффективность назначения противовоспалительного препарата блокатора лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у детей с положительным предиктивным индексом развития бронхиальной астмы. Пролонгированная терапия монтелукастом у детей с рецидивами бронхообструктивного синдрома продемонстрировала хороший и удовлетворительный эффект, соответственно у 58,6% и 34,5% детей. При этом продолжительность респираторных инфекций уменьшилась в 1,8 раза, частота возникновения эпизодов бронхиальной обструкции снизилась в 3,7 раза, уменьшились косвенные признаки гиперреактивности бронхов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения риска развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста в качестве дополнительного предиктивного теста целесообразно применение опросника «Asthma Prediction Tool».

2. Детям раннего возраста, перенесшим острый обструктивный бронхит, имеющим отягощенный семейный аллергоанамнез, атопический дерматит, хронический аденоидит, показано углубленное обследование с целью ранней диагностики бронхиальной астмы и своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

3. Пациентам 2-5 лет с рекуррентным бронхообструктивным синдромом и риском последующего развития бронхиальной астмы целесообразно и эффективно проведение курсов профилактической противовоспалительной терапии монтелукастом (под динамическим контролем).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петрова, А.И. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко // Забайкальский медицинский вестник: электронный журнал. – 2019. – №1. – С. 70-75. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2019/1/8.pdf> (дата обращения: 08.06.2020).
2. Петрова, А.И. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Том 13 (22). – №4. – С. 1447-1449.
3. Петрова, А.И. Клинико-иммунологические маркеры течения острого обструктивного

бронхита у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №6. – С. 32-36.

4. Марковская, А.И. Профилактическое применение монтелукаста у детей группы риска развития бронхиальной астмы / А.И. Марковская, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №4. – С. 49-55.

5. Марковская, А.И. Эволюция паттерна бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / А.И. Марковская, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2021. – №80. – С. 57-65.

6. Марковская, А.И. Бронхофонография у детей дошкольного возраста с острым обструктивным бронхитом / А.И. Марковская, И.Н. Гаймоленко. – DOI 10.52485/19986173_2021_2_65 // Забайкальский медицинский вестник: электронный журнал. – 2021. – №2. – С. 65-69. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2021-god/983/8.pdf> (дата обращения: 27.10.2021).

7. Марковская, А.И. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста / А.И. Марковская, Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 6. – С. 17-22.

8. Петрова, А.И. Клинико-этиологические особенности и факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко // Научное издание Всероссийский конгресс Боткинские чтения. Сборник тезисов: под редакцией: академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимова Е.А. Санкт-Петербург: Издательство «Человек и его здоровье», 2018. – С. 299-301.

9. Петрова, А.И. Острые бронхиты у детей дошкольного возраста: этиология и бронхиальная проходимость / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко, А.А. Дутова // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – №2. – С. 60-61.

10. Petrova, A.I. Etiology recurrent bronchial obstruction in children during the first five years of life / A.I. Petrova, I.N. Gaymolenko, Yu.G. Solovieva // Медицина завтрашнего дня: материалы XVIII научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 23-26 апреля 2019 г. – Чита: РИЦ ЧГМА, 2019. – С. 390-391.

11. Петрова, А.И. Клинико-иммунологические особенности острых бронхитов у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко // Материалы III Дальневосточного медицинского молодежного форума. Дальневосточный государственный медицинский университет, 2-4 октября 2019 г. – Хабаровск: ДВГМУ, 2019. – С. 450-453.

12. Марковская, А.И. Профилактическая эффективность антилейкотриенового препарата при рецидивирующей бронхиальной обструкции у детей / А.И. Марковская, И.Н. Гаймоленко, Ю.Л. Мизерницкий // Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в

педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – 66(4). – С. 292.

13. **Марковская, А.И.** Особенности паттерна дыхания у детей с рекуррентным бронхообструктивным синдромом / **А.И. Марковская**, И.Н. Гаймоленко, Ю.Л. Мизерницкий // Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – 66(4). – С. 292-293.

14. **Марковская, А.И.** Предикторы бронхиальной астмы и клиническая эффективность её профилактики монтелукастом у детей 1-5 лет с острыми бронхитами / **А.И. Марковская**, И.Н. Гаймоленко, Ю.Л. Мизерницкий // Тезисы XX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – 66(4). – С. 293-294.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКРД1 – акустический компонент работы дыхания в низкочастотном диапазоне

АКРД2 – акустический компонент работы дыхания в среднечастотном диапазоне

АКРД3 – акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне

АКРД общий – акустический компонент работы дыхания в полном частотном диапазоне

БА – бронхиальная астма

БО – бронхиальная обструкция

БОС – бронхообструктивный синдром

иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

КБФГ – компьютерная бронхофонография

КИ – клинический индекс

мкДж – микроджоуль

ОПБ – острый простой бронхит

ООБ – острый обструктивный бронхит

API – Asthma Predictive Index

IFN – интерферон

IL – интерлейкин

MCP-1 – макрофагальный хемотаксический протеин-1

MIG – интерферон-γ-индуцируемый монокин

MIP – макрофагальный белок воспаления

RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted) – цитокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-лимфоцитами