

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАРАКУЛИНА

Алёна Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель —

д-р мед. наук, профессор

Алебай Усманович Сабитов

Екатеринбург–2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....		14
1.1. Взаимосвязь бронхиальной астмы и рекуррентных инфекций дыхательных путей.....		14
1.2. Иммунные реакции при бронхиальной астме и рекуррентных инфекциях дыхательных путей		19
1.3. Оценка функции внешнего дыхания при бронхиальной астме		23
1.4. Прогноз течения и оценка контроля бронхиальной астмы.....		26
1.5. Лечение и профилактика рекуррентных инфекций у детей с бронхиальной астмой.....		28
1.6. Аналоги и прототип диссертационного исследования.....		29
Заключение.....		30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		34
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		47
3.1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.....		47
3.2. Характеристика стартовых показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях дыхательных путей.....		56
3.3. Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях дыхательных путей.....		59
Глава 4. КЛИНИКА РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ, ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ ОБРАБОТАННЫХ АФФИННО		

ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К CD4 ⁺ -РЕЦЕПТОРУ, ИНТЕРФЕРОНУ ГАММА И ГИСТАМИНУ В ВЫСОКИХ РАЗВЕДЕНИЯХ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	64
4.1. Клиника рекуррентных респираторных инфекций, динамика показателей внешнего дыхания при применении препарата на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4 ⁺ -рецептору, интерферону гамма и гистамину в высоких разведениях у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой в течение первого этапа наблюдения.....	68
4.2. Клиника рекуррентных респираторных инфекций, динамика показателей внешнего дыхания при применении препарата на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4 ⁺ -рецептору, интерферону гамма и гистамину в высоких разведениях у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой в течение второго этапа наблюдения.....	78
4.3. Динамика показателей иммунного статуса у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.....	95
4.4. Расчет прогностической формулы развития рекуррентных респираторных инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.....	98
Клинические примеры.....	102
4.5. Данные катамнеза о резистентности к рекуррентным респираторным инфекциям в наблюдаемой когорте пациентов.....	105
Глава 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	113
ВЫВОДЫ.....	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	145
СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время бронхиальной астмой (БА) страдает около 300 миллионов человек. БА является одним из самых распространенных хронических заболеваний органов дыхания у детей [36; 100; 222]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных в России и за рубежом, распространенность БА в детской популяции колеблется от 5 до 10 % [21; 79; 221]. Достижения медицины последних десятилетий позволили значительно снизить уровень смертности от БА и частоту тяжелых форм заболевания, улучшить качество жизни больных [42; 61; 101; 107], однако добиться полного контроля БА удается менее чем в половине случаев [14; 41; 44; 52; 63; 80; 81; 99; 104]. Данный факт в определенной мере объясняется существованием нескольких фенотипов БА. Тем не менее единого взгляда на деление БА по фенотипам на сегодняшний день среди научной общественности не существует [51; 76; 97; 127; 157; 192; 231; 250].

В соответствии с результатами отчета PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) различные фенотипы БА могут быть определены с учетом возраста ребенка и пусковых факторов болезни [33]. Существует фенотип тяжелой бронхиальной астмы [162; 163]. У одного пациента возможно сочетание разных фенотипов; со временем один фенотип может переходить в другой [6; 125; 127; 171; 204; 223]. Отмечено, что фенотип вирусиндуцированной БА особенно актуален для детей дошкольного возраста [24; 25; 48; 58; 96; 212; 218; 259; 260]. Согласно данным некоторых исследователей, выявлена четкая корреляционная связь частоты сезонных вспышек острой респираторной инфекции (ОРИ) и случаев обострения БА [89; 147; 198; 236; 239; 248; 251; 262; 263]. Кроме того, дети с аллергическими заболеваниями, в том числе с БА, переносят респираторные инфекции намного чаще, чем «неатопики» [7; 26; 102]. ОРИ и отсутствие контроля над ее течением у детей дошкольного возраста

рассматривают как одну из основных внешних причин формирования БА [7; 199; 210; 228; 230; 233; 249]. Понимание особенностей иммунных механизмов, обуславливающих взаимосвязь аллергической патологии и ОРИ, необходимо для обоснованного выбора терапии, разработки мер профилактики и повышения качества контроля эффективности лечения ОРИ [102; 161; 187; 253]. Среди разных видов профилактики (специфическая, неспецифическая химиопрофилактика) на протяжении многих лет дискуссионное значение занимает медикаментозная профилактика ОРИ. Существуют научные работы, подтверждающие эффективность применения химиопрофилактики посредством препаратов с противовирусной активностью и иммуномодуляторов [18; 35; 71; 72; 103; 123; 165]. Противоречивые суждения по данному вопросу обосновывают сохраняющуюся актуальность темы. Возникает необходимость в совершенствовании терапевтических и профилактических мер, направленных на предупреждение и повышение эффективности лечения ОРИ у детей, в том числе с БА [34; 46; 48; 50; 110]. Уменьшение частоты и тяжести эпизодов ОРИ у детей с БА может повысить уровень ее контроля, являясь таким образом вторичной профилактикой [7; 198; 233].

Данные согласительных документов определяют уровень контроля БА как наиболее предпочтительный и общепринятый динамический критерий оценки стабильности пациентов [36; 100; 222]. Компоненты контроля БА включают текущие нарушения (наличие дневных и ночных симптомов, потребность в препаратах экстренной помощи, ограничение физической активности, показатели функции внешнего дыхания) и будущий риск (обострения и побочные эффекты от лечения).

При БА формируется гиперчувствительность рецепторного аппарата бронхов. Важность функциональных методов диагностики и мониторинга течения БА подтверждена не только нормативными образовательными документами, но и работами отечественных и зарубежных ученых. Наиболее часто применяется оценка функции внешнего дыхания (ФВД) посредством спирометрии (СГ) и пикфлоуметрии (ПФМ) [1; 10; 12; 155]. Однако существует метод контроля

функциональной активности легких, который меньше зависит от техники выполнения пациентами респираторных маневров и потому может применяться даже у детей раннего возраста [15; 16; 32; 39; 177]. К настоящему времени накапливается опыт оценки ФВД методом бронхофонографии (БФГ) у детей разного возраста [84; 90; 91; 108; 148; 254].

По данным согласительных документов, существуют функциональные предвестники обострения БА, в частности — это определенные изменения $ОФВ_1$, ПСВ [36; 100; 222].

Обострения БА у детей дошкольного возраста преимущественно связаны с частотой и тяжестью эпизодов ОРВИ как основного триггера нестабильного течения заболевания. В современной педиатрии применяется термин «рекуррентные респираторные инфекции» (РРИ), обозначающий повторные эпизоды ОРВИ. В настоящее время мало работ посвящено разработке модели прогноза вероятности возникновения повторных эпизодов ОРВИ у детей дошкольного возраста [86; 114; 115]. Нам не удалось в доступных источниках обнаружить информацию о методах прогноза рецидивирующего течения ОРВИ у детей дошкольного возраста с БА. Анализ эффективности приема профилактического курса препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к $CD4^+$ -рецептору, интерферону гамма ($INF\gamma$) и гистамину в высоких разведениях при БА у детей дошкольного возраста в рамках прогностической модели не проводился ни в одной работе. Изучение данного вопроса с целью дополнения информации к существующей системе профилактических мероприятий может снизить частоту вирусиндуцированных обострений БА.

Заболеваемость ОРВИ в течение последних лет продолжает колебаться в районе 60-70 % от всей детской инфекционной патологии. Высокие цифры объясняются большим количеством и изменчивостью серотипов вирусов. Полиэтиологичность ОРВИ предполагает применение препаратов с универсальным механизмом действия. В многочисленных исследованиях показаны клинические результаты применения препаратов с противовирусным действием при ОРВИ [27;

28; 77; 94; 106; 128; 138; 142; 152; 156; 160; 206; 265]. По данным отечественной и зарубежной литературы, нами не обнаружено научных работ по изучению взаимосвязи показателей ФВД с параметрами иммунного статуса, в частности, изменениями уровня CD3⁺-лимфоцитов, содержащих эндоплазматические цитокины, с уровнем контроля БА и с выраженностью клинических симптомов ОРВИ у детей с БА на фоне применения препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, интерферону гамма и гистамину.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужил неослабевающий интерес исследователей к достижению достаточного контроля бронхиальной астмы [29; 80; 101; 107; 170; 195; 204]. Понимание особенностей иммунных механизмов, обуславливающих взаимосвязь бронхиальной астмы и острой респираторной инфекции, необходимо для разработки мер профилактики и лечения острой респираторной инфекции и возможного повышения контроля бронхиальной астмы. По данным согласительных документов, существуют функциональные предвестники обострения бронхиальной астмы, в частности — это определенные изменения объема форсированного выдоха за секунду и пиковой скорости выдоха [222]. Однако в педиатрической практике мы не нашли работ о сочетанном применении трех методов оценки функции внешнего дыхания: спирометрии, пикфлоуметрии и бронхофонографии с целью улучшения мониторинга контроля бронхиальной астмы и выявления ранних предвестников ее обострения.

Цель исследования

Разработать научно обоснованную технологию повышения контроля бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентными

респираторными инфекциями на основании комплексного клинико-иммунологического и инструментального мониторинга течения болезни.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных провоцирующих факторов на частоту обострений бронхиальной астмы при разных вариантах ее контроля у детей дошкольного возраста.

2. Охарактеризовать показатели функции внешнего дыхания, используя возможности трех методов: пикфлоуметрии, компьютерной спирометрии и компьютерной бронхофонографии при различных уровнях контроля бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями. Определить наиболее чувствительный функциональный предвестник ухудшения контроля бронхиальной астмы.

3. Описать особенности расстройств иммунной системы в зависимости от уровня контроля течения бронхиальной астмы у пациентов дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями.

4. На основании динамики клиники, показателей внешнего дыхания и иммунного статуса оценить у детей с бронхиальной астмой профилактический эффект применения препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, интерферону гамма и гистамину курсами разной длительности.

5. Оценить уровень контроля бронхиальной астмы по данным катамнеза через год.

Гипотеза исследования

Рекуррентные респираторные инфекции негативно влияют на уровень контроля бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста, что подтверждается клиническими, лабораторными и функциональными данными. Повышение

резистентности к рекуррентным респираторным инфекциям, в том числе с помощью медикаментозных препаратов, способствует снижению их частоты, что может повысить уровень контроля бронхиальной астмы за счет уменьшения вирусиндуцированных обострений заболевания.

Научная новизна исследования

Выявлено, что каждый уровень контроля бронхиальной астмы при рекуррентных респираторных инфекциях у детей дошкольного возраста сопровождается наличием определенной степени сенсibilизации и отклонений в показателях иммунной системы. Недостаточный контроль бронхиальной астмы сопровождался поливалентной сенсibilизацией и активацией Th2-пути за счет увеличения числа CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих IL-4, и снижения CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих INF γ . Контролируемое течение БА сопровождалось моновалентной сенсibilизацией и активацией Th1-пути при сниженном количестве CD3⁺-лимфоцитов, содержащих IL-4, и нормальном уровне CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих INF γ .

Компьютерная бронхофонография в сочетании с пикфлоуметрией и компьютерной спирометрией повышает информативность оценки функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой за счет выявления скрытых вентиляционных нарушений. Показано, что компьютерная бронхофонография является наиболее чувствительным методом, позволяющим выявить функциональную реакцию бронхов, предшествующую клинической картине ухудшения контроля и развития обострения бронхиальной астмы. Отклонения в высокочастотном диапазоне с наличием положительного теста с бронхолитическим препаратом при проведении бронхофонографии были предвестниками ухудшения контроля над течением бронхиальной астмы и развития обострения.

Назначение детям дошкольного возраста с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях препарата с противовирусным

действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину способствует сокращению частоты эпизодов острых респираторных инфекций, развитию их легких форм с неосложненным течением, улучшению показателей функции внешнего дыхания, снижению дисбаланса иммунокомпетентных клеток (ИКК), синтезирующих IL-4 и INF γ .

Предложена формула прогноза эпизодов рекуррентных респираторных инфекций у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой, учитывающая перинатальный анамнез, клиничко-анамнестические данные и результаты лабораторной диагностики.

Теоретическая и практическая значимость

1. Предложены функциональные показатели изменений аэродинамики нижних дыхательных путей, определяемые методом компьютерной бронхофонографии как наиболее ранние предикторы ухудшения контроля над течением бронхиальной астмы и развития обострения.

2. Предложена формула прогноза рекуррентных респираторных инфекций у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой.

3. Дано обоснование назначения препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой для профилактики рекуррентных респираторных инфекций. Применение препарата в течение 4-х месяцев в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями продемонстрировало его безопасность, способствовало снижению частоты и преобладанию легких форм острых респираторных инфекций, привело к сокращению показаний к назначению антибактериальной терапии, что создало условия для повышения уровня контроля бронхиальной астмы.

Методология и методы исследования

Использована методология научного познания с последовательными доказательствами. Применен аналитический (анализ литературы по исследуемому вопросу), эмпирический (анализ, сравнение и наблюдение) и прикладной метод научного познания. Представленное исследование является проспективным с ретроспективным анализом документации (по временным параметрам), продольным (по длительности), рандомизированным (по степени случайности осуществления эксперимента), простым (в зависимости от осведомленности участников).

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхиальная астма на фоне стандартной базисной терапии у детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями имеет контролируемое и неконтролируемое течение. Факторы, приводящие к недостаточному контролю бронхиальной астмы, — это низкая резистентность к острым респираторным инфекциям, поливалентная сенсбилизация, наличие двух и более фоновых аллергических заболеваний, одновременная чувствительность к нескольким триггерам с приоритетным значением рекуррентных респираторных инфекций.

2. Сочетание увеличения показателя акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне с положительным тестом с бронхолитическим препаратом при проведении компьютерной бронхофонографии является ранним предвестником ухудшения контроля над течением бронхиальной астмы и развития ее обострения.

3. Бронхиальная астма с недостаточным контролем у детей дошкольного возраста с рекуррентными респираторными инфекциями сопровождается дисбалансом иммунокомпетентных клеток, характерным для активации Th2-ответа.

4. Препарат с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину, назначенный в дополнение к базисной терапии бронхиальной астмы, способствует снижению частоты и тяжести эпизодов острых респираторных инфекций, улучшению показателей функции внешнего дыхания, уменьшению дисбаланса в показателях иммунного статуса, что создает условия для повышения уровня контроля бронхиальной астмы и сокращению объема получаемой базисной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Фрагменты работы были представлены в виде устных докладов и обсуждены на Третьем Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 6-7 ноября 2014 года); Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика» (г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014 года); конгрессе «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Екатеринбург, 18 марта 2015 года); Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 10 октября 2015 года); 4 конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (г. Санкт-Петербург, 20 мая 2016 года); конференции «Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей» (г. Екатеринбург, 1 марта 2012 года); заседаниях общества пульмонологов и аллергологов (г. Екатеринбург, декабрь 2015 года).

Результаты исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения муниципального городского учреждения «Детская городская клиническая больница № 9» (МАУ «ДГКБ № 9»), включены в учебное пособие для студентов педиатрического факультета, используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и клинической иммунологии и кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получен патент РФ № 26152824 от апреля 2017 г.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, планирование диссертации, разработаны формализованные информационные бланки и электронная база данных. Организовано и проведено проспективное наблюдение за пациентами, включенными в исследование. Автор владеет методом компьютерной бронхофонографии, пикфлоуметрии и спирометрии. Самостоятельно проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 4 рисунками, 49 таблицами, 11 формулами. Список литературы содержит 268 источников, в том числе 77 иностранных.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Взаимосвязь бронхиальной астмы и рекуррентных инфекций дыхательных путей

Проблема БА является одной из актуальных в современной медицине [13; 82; 169; 221]. Данный факт можно объяснить рядом объективных причин: с одной стороны, улучшение диагностических возможностей позволяет выявлять заболевание на ранних этапах его развития, с другой, согласно «гигиенической теории» увеличивается приверженность людей к городскому образу жизни [36; 100; 222]. Эпидемиологические исследования, проведенные в России в соответствии с Международной программой ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), позволили установить, что распространенность БА в детской популяции составляет от 5 до 10 % и выше [21; 79; 221].

По данным GINA (Global Initiative for Asthma) (1995–2020 гг.) и других согласительных документов, среди факторов, влияющих на риск развития БА, можно выделить внутренние и внешние. Среди внешних причин важное значение имеет воздействие причинно-значимого аллергена [2; 150; 176; 190; 193; 216; 247], курение (активное и пассивное) [194], рецидивирующие эпизоды вирусной и вирусно-бактериальной инфекции [7; 66; 75; 268], высокий социально-экономический статус семьи, неблагоприятные факторы антенатального и перинатального периодов [36; 100; 222]. Среди внутренних факторов больше внимания уделяется генетической предрасположенности к атопии и гиперреактивности бронхов (ГРБ) [85; 130]. В последнее время все чаще появляются публикации, посвященные генетическим исследованиям астмы, хотя до сих пор генетического объяснения ее развития не существует [74; 118; 145; 258]. Отмечается влияние коморбидной патологии на контроль течения БА [70; 323]. Некоторые авторы описывают роль витамина Д в формировании и

отсутствии контроля БА [56; 112; 261]. Данные исследовательских работ подтверждают важность физической активности у детей с БА [183; 209; 241].

Показано, что генотип определяет формирование различных фенотипов БА и эффективность применения препаратов базисной терапии [36; 100; 222]. Термин «фенотип БА» указывает на особенности взаимодействия генотипа с окружающей средой. Единого взгляда на деление БА по фенотипам на сегодняшний день в научной общественности нет [51; 76; 97; 127; 157; 192; 231; 250]. В соответствии с результатами отчета PRACTALL, различные фенотипы БА могут быть определены с учетом возраста ребенка и пусковых факторов болезни [33]. У одного пациента возможно сочетание разных фенотипов; со временем один фенотип может переходить в другой [6; 125; 127; 171; 204; 223]. Отмечено, что фенотип вирусиндуцированной БА особенно актуален для детей дошкольного возраста [24; 25; 48; 58; 96; 212; 218; 259; 260]. Возможность классификации астмы по фенотипам и эндотипам продолжает оставаться предметом дискуссии и требует дальнейшего исследования.

Много работ отечественных и зарубежных авторов посвящено подтверждению факта синергического действия рецидивирующих эпизодов ОРВИ, их тяжести и наличия аллергической сенсibilизации на риск возникновения БА и контроль ее течения [7; 199; 210; 228; 230; 233; 249].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о роли атипичных возбудителей в развитии и течении БА. Исследователи отмечают высокие показатели инфицированности детей с БА этими возбудителями (*Chlamidia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) [19; 54; 62]. Типичные возбудители могут активно влиять на иммунный ответ ребенка, способствуя, с одной стороны, вторичному инфицированию дыхательных путей, а с другой — увеличению бронхиальной гиперреактивности и развитию бронхоспазма. По мнению некоторых авторов, у людей, инфицированных внутриклеточными патогенами, страдает система интерфероногенеза и повышается риск возникновения приступов БА [45; 124; 141; 151].

Современные представления о роли условно-патогенных бактерий в формировании БА неоднозначны: от полного отрицания патогенного влияния и даже протективного влияния микрофлоры в отношении развития аллергической патологии до признания ее ведущей роли в развитии этого заболевания [66; 75; 238; 268].

Таким образом, в реализации атопического марша, возможным итогом которого является формирование БА, имеет значение не только генетическая предрасположенность, но и воздействие факторов внешней среды [2; 150; 176; 190; 193; 216; 247]. Среди последних лидирующие позиции занимает острая респираторная инфекция (ОРИ) [7; 89; 249; 262]. Неугасаемый на протяжении многих лет интерес отечественных и зарубежных авторов к взаимоотношению между респираторной вирусной инфекцией и обострениями БА указывает на актуальность данной проблемы. БА в отношении этиологии является гетерогенным заболеванием [2; 176; 190].

По данным статистики, заболеваемость ОРИ занимает первое место в мире среди всех инфекционных заболеваний и составляют 95 % всех случаев инфекций [93; 139; 143; 185; 203; 212; 240; 257]. Более 30 % всего населения земли ежегодно заболевают ОРИ [4; 47; 132; 133; 149; 189].

В структуре заболеваемости у детей ведущее положение сохраняется за ОРИ. Данный факт объясняется воздушно-капельным путем передачи вирусов, их высокой контагиозностью, наличием множества серотипов, формированием строгого типоспецифического постинфекционного иммунитета и его нестойкостью, отсутствием в большинстве случаев специфической профилактики, большим количеством иннапарантных форм [189; 205; 246; 264].

Около 80 % всех случаев ОРИ приходится на долю часто болеющих детей [4; 120]. В современной педиатрии применяется термин «рекуррентные респираторные инфекции» (РРИ), обозначающий повторные эпизоды ОРИ [22; 69; 111]. Наиболее уязвимыми из них являются дети с хронической бронхолегочной патологией, в частности БА. К настоящему времени установлено, что более чем из 600 возбудителей различных вирусных инфекций у человека по

крайней мере 140 ассоциируются с заболеваниями органов дыхания: 3 серотипа вируса гриппа (А, В, С) и их подтипы (H1N1, H2N2, H3N3), 5 серотипов вируса парагриппа, 41 серотип аденовирусов, 3 серотипа респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и около 100 серотипов риновируса (РВ), энтеровирусы, коронавирус, а также бока- и метапневмовирус [65; 196; 205; 246; 254]. Новые технологии выявления респираторных вирусов показали, что ОРИ, особенно вызванные РВ, РСВ или микст инфекцией, повышают риск развития БА у детей впоследствии, когда протекают с умеренной или тяжелой инфекцией нижних дыхательных путей [213; 217; 220; 243; 244; 264].

Биологические свойства вирусов так же, как и особенности макроорганизма, определяют поражение того или иного отдела респираторного тракта и, следовательно, клинические проявления заболевания. Возраст пациентов обуславливает восприимчивость к различным группам вирусов: в возрасте до 4-х лет превалирует РСВ, вирус парагриппа типов 1-3, вирусы гриппа, коронавирус; в возрастной группе от 5 до 16 лет доминирует РВ. Влияние определенных вирусов на риск обострений БА представлено в ряде работ [7; 53; 182]. С внедрением высокочувствительных и высокоспецифичных методов ПЦР доказано, что более 80 % обострений БА у детей сочетается с ОРИ. Любой респираторный вирус может быть триггером обострения БА. Однако основными вирусами-кандидатами являются РВ, РСВ, аденовирусы, вирусы парагриппа [205; 244; 246; 264].

Существует несколько механизмов повреждающего действия респираторных вирусов. Во-первых, это непосредственное повреждающее действие вирусной частицы на цилиндрический мерцательный эпителий, что облегчает доступ патологических агентов (антигенов) к подслизистому слою. Во-вторых, — повреждение клеток эпителия приводит к активации нервно-рефлекторных механизмов путем высвобождения медиаторов воспаления, воздействующих на субэпителиальные чувствительные рецепторы и нервные окончания. В-третьих, ОРИ вызывает снижение функциональной активности мерцательного эпителия с последующей атрофией ресничек и «параличом» цилиарного аппарата, что повышает вязкость бронхиального секрета и создает

условия для проникновения инфекционного агента в нижние отделы респираторного тракта. Большинство исследователей полагают, что в норме бронхи стерильны благодаря весьма высокой бактерицидной активности секрета слизистой оболочки. Во время ОРВИ защитные функции слизистых оболочек резко снижаются и микроорганизмы, обитающие в ротовой полости, попадают в бронхи [73; 119; 215]. Дополнительно ОРВИ подавляют фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов с блокадой внутриклеточных бактерицидных процессов [153; 238]. В результате этого создаются условия для присоединения бактериальной инфекции и формирования вирусно-бактериальных ассоциаций [246]. Микст-инфекция вызывает более тяжелое течение обострений. Далее происходит вовлечение в процесс эффекторных клеток воспаления и выброс множества сильнодействующих хемотаксических факторов: хемотаксического фактора эозинофилов и нейтрофилов, гистамина, лейкотриенов (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄) и фактора активации тромбоцитов (ФАТ), обладающих бронхосуживающим свойством [78; 195; 226]. Кроме того, высвобождается простагландин ПГД₂, вызывающий констрикцию дыхательных путей человека. Вирусы могут усиливать холинергическую активность, увеличивая ответ дыхательных путей на вагусную стимуляцию, неспецифические триггеры. Данный факт объясняет большую восприимчивость детей с БА к возбудителям ОРВИ. На сегодняшний день имеется ряд исследований отечественных и зарубежных авторов, посвященных влиянию ОРВИ на течение БА (табл. 2).

Таким образом, БА у детей дошкольного возраста отличается высокой триггерной ролью ОРВИ в возникновении как первого, так и последующих ее обострений [89; 147; 249; 263]. По данным проспективного исследования, проведенного Г.Э. Хаптахевой, если у ребенка с БА есть проявления инфекции, вызванные РВ, коронавирусом или РСВ, то вероятность связи этой инфекции с обострением БА — в пределах 50-70 % [182]. Формируется «порочный круг» синергического взаимодействия циркулирующих возбудителей ОРВИ и сохраняющейся ГРБ [7; 8].

1.2 Иммунные расстройства при бронхиальной астме и рекуррентных инфекциях дыхательных путей

Современные исследования свидетельствуют о несомненной роли иммунной системы в патогенезе БА. В конце 80-х годов прошлого столетия сложилась концепция о контроле иммунного ответа хелперными Т-лимфоцитами ($CD4^+$) двух типов — Th1 и Th2, отличающимися спектром вырабатываемых цитокинов [57; 59; 60; 95; 102; 178; 180; 256; 266; 267]. Установлено, что индукция эндогенных интерферонов и других цитокинов зависит как от возраста детей, так и от характера возбудителя [55; 88; 129; 184; 200; 207; 242]. Несмотря на распространенность респираторных вирусных инфекций, роль цитокинового ответа при этих заболеваниях изучена недостаточно [166; 234]. Имеется серия работ, посвященных изучению цитокинов в сыворотке крови у больных БА. Почти единодушным является признание повышенного содержания в сыворотке таких цитокинов, как IL-1, $TNF\alpha$, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, снижение содержания уровня IL-10, IL-12, $INF\gamma$ у детей с БА [219; 229; 235]. Отмечается и более высокий уровень ряда цитокинов при обострениях и тяжелом течении БА [182; 226].

Известно, что выработка IgE стимулируется $CD3^+$ / IL-4 и рядом интерферонов [227]. Основными эффекторными клетками в продукции IgE являются Т-хелперы 2-го типа. В настоящее время выявлен ряд механизмов повышения выработки IgE при ОРИ, хотя возможно отсутствие количественных изменений IgE в сыворотке крови [137; 159; 167; 179]. В реализации гиперсенсibilизации многое зависит от процесса связывания рецепторов иммуноглобулина на поверхности тучных клеток или базофилов [3; 9; 20; 208; 224]. В литературных источниках встречаются данные о том, что при вирусиндуцированных обострениях БА возможно исключительно местное повышение концентрации IgE в назофарингеальных смывах, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, конъюнктивальной жидкости [227]. Данный механизм зависит от межклеточных взаимосвязей, выработки цитокинов,

проницаемости клеточных мембран. Во всех случаях ОРИ нельзя отрицать вирусиндуцированной аллергии, так как вирусы способны вызывать активацию комплемента альтернативным путем — под влиянием гистамин-освобождающего фактора, вырабатываемого вирусами. Сенсibilизации способствуют как антигенные свойства самих вирусов, так и индуцируемое ими угнетение $CD3^+$ / $IFN\gamma$, а также усиление синтеза $CD3^+$ / $IL-4$ и IgE .

Возрастные особенности иммунного ответа ребенка выражаются в относительной незрелости макрофагально-фагоцитарного звена, сниженной продукцией интерлейкинов и интерферонов, склонности к незавершенному фагоцитозу, низкой цитотоксической активности $CD8^+$ -лимфоцитов и натуральных киллеров ($CD16^+$). Дополнительно отмечается сниженная концентрация отдельных классов иммуноглобулинов (особенно IgA). Перечисленные факты обуславливают склонность детей дошкольного возраста к частым ОРИ.

На современном этапе много работ отечественных и зарубежных авторов посвящено изучению иммунологических особенностей детей с БА [29; 58; 117. 202; 245; 255]. Часть авторов акцентирует внимание на различиях в иммунном статусе в зависимости от периода заболевания — ремиссии или обострения [179; 195; 226]. Период обострения БА, по мнению исследователей, сопровождается высоким уровнем спонтанной продукции провоспалительных цитокинов клетками периферической крови ($IL-1$, $IL-6$, $TNF\alpha$) и преимущественным $Th2$ -типом иммунного ответа. Некоторые авторы дополнительно отмечают гиперпродукцию $CD3^+$ / $IL-4$ и IgE [219; 227; 235]. Часть авторов считает, что у детей в приступном периоде БА наблюдается дефицит клеточного иммунитета и нарушение интерферогенеза. Таким образом, происходит снижение способности лейкоцитов к индуцированной продукции как $CD3^+$ / $IFN\alpha$, так и $CD3^+$ / $IFN\gamma$. Способность к продукции $CD3^+$ / $IFN\alpha$ восстанавливается уже через 3 недели после тяжелого приступа БА, а способность к продукции $CD3^+$ / $IFN\gamma$ приходит к возрастной норме лишь через 3 месяца [191]. У детей, находящихся в приступном периоде БА, дисбаланс соотношения $Th1$ и $Th2$ более выражен, чем в

периоде ремиссии. То есть во время обострения БА у детей снижено содержание лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺-клеток, причем постепенное приближение показателей к норме происходит в течение последующих 3 месяцев.

Г.А. Самсыгина обнаружила, что концентрация CD3⁺ / INF γ в сыворотке снижена у детей с БА вне зависимости от тяжести течения болезни, а содержание TNF α возрастает тем сильнее, чем тяжелее течение БА [139].

Некоторые авторы отмечают, что клиническая ремиссия не сопровождается полной иммунологической ремиссией [179]. Получены данные, уточняющие механизмы иммуноэтиопатогенеза БА [58; 181; 186]. Подтверждено, что бактериально-вирусная инфекция является фактором риска развития вторичных иммунодефицитных состояний у детей с БА [75; 153; 238; 268]. Дополнительно авторы в своих работах определяли наиболее часто встречаемые у детей с БА бактериально-вирусные возбудители, к которым относятся *chlamydia pneumoniae*, *mycoplasma pneumoniae*, *human herpes virus type 1, 2, 4, 5*, *streptococcus pneumoniae*, *streptococcus haemolyticus*, *staphylococcus aureus*, оказывающие влияние на тяжесть течения иммунодефицитного состояния (ИДС) [141; 151].

Согласно результатам исследований, у детей созревание интерфероновой системы происходит поэтапно с переходом одного возрастного периода в другой [46; 50; 129]. Таким образом, развитие системы интерферонов можно условно разделить на три этапа: ранний период (период новорожденности), начало переходного периода (дети раннего возраста) и переходный период (дети дошкольного возраста). У детей в переходном периоде биологические эффекты эндогенных интерферонов соответствуют таковым у взрослого организма, но их синтез еще не достаточный и быстро истощается при массивной антигенной нагрузке.

На современном этапе достаточно активный интерес ученых направлен на изучение интерферонового статуса у детей, в том числе с БА [95; 124; 135; 136; 191; 237]. Согласно результатам работы О.В. Зайцевой, в период ремиссии у детей с БА чаще (83,3 % пациентов) имелись отклонения в функционировании системы интерферона. Это выражалось в снижении способности к синтезу CD3⁺ / INF γ у

72,9 %, $CD3^+$ / $INF\alpha$ — у 50,0 % и уровня обоих показателей у 39,5 % детей. Интерфероновый статус детей с БА из группы часто болеющих характеризовался более низким «стартовым» уровнем INF -продуцирующей функции клеток. Таким образом, при контакте вирусов с клетками эпителия слизистой отмечался более поздний выход на адекватный уровень продукции интерферонов, что снижало эффективность защитных противовирусных реакций у детей [48].

По данным некоторых авторов, у детей в возрасте от 1 года до 7 лет синтез главного медиатора клеточной формы иммунного ответа $CD3^+$ / $INF\gamma$ снижен, а период выздоровления сопровождается усиленной его продукцией. Аналогичная тенденция отмечена при индукции TNF и $IL-1$, оказывающих цитотоксическое действие на клетки, инфицированные вирусом, ингибируя при этом репродукцию вирусов. Автор отмечает, что иммунный ответ при ОРВИ реализуется в четырех вариантах, различающихся выраженностью и динамикой неспецифической иммуномодуляции и уровнем продукции цитокинов (интерферонов, $IL-1$ и TNF), специфического антителообразования. В периоде выздоровления отмечается прирост интерферонов при снижении исходно повышенного синтеза цитокинов [207; 234]. Таким образом, ведущую роль в защите против респираторных вирусов играют интерфероны. Неодинаковая способность их индуцировать связана с особенностями иммунопатогенеза детей. Нарушение функционирования системы интерферона у детей с БА согласуется с данными зарубежной литературы [191; 245; 255].

По данным отечественной и зарубежной литературы, на современном этапе лишь частично освещен метод категориального подхода к трактовке иммунологических изменений у детей с БА. Так, С.В. Билибина в диссертационной работе рассмотрела степени отклонения уровней титров $CD3^+$ / $INF\alpha$ и $CD3^+$ / $INF\gamma$ у детей с БА от нормативных показателей у здоровых детей. По ее мнению, изменение иммунного статуса у пациентов с БА на фоне вирусно-бактериальной инфекции характеризуется недостаточностью В-клеточного и противовирусного иммунитета, снижением Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$ и инверсией иммунорегуляторных индексов (ИРИ) [9].

Рецидивирующие респираторные инфекции в незрелой системе иммунитета у детей раннего возраста вызывают активацию Th2- и угнетение Th1- клона. У больных БА отмечается предрасположенность к повторным респираторным инфекциям из-за снижения противовирусной и противомикробной защиты, что частично обусловлено наличием регуляторных нарушений в системе интерферона [50; 124]. Неодинаковая способность их индуцировать связана с особенностями иммунопатогенеза детей. При сочетании аллергического и инфекционного синдромов имеется более глубокое угнетение противовирусной и противобактериальной защиты у детей с БА. Наиболее характерными иммунными нарушениями являются дисбаланс Т-клеточного звена, высокая активность провоспалительных цитокинов, синдром дисрегуляции интерфероногенеза (неадекватный ответ на инфекционный стимул) [50; 256; 267].

Таким образом, в настоящее время в литературе накоплено достаточное количество данных о состоянии иммунной системы пациентов с БА, однако чаще они носят фрагментарный описательный характер. Максимально полная индивидуализированная оценка иммунного статуса организма может помочь врачу установить тип иммунного реагирования с целью определения необходимости применения дополнительных лекарственных средств для улучшения уровня контроля заболевания.

1.3 Оценка функции внешнего дыхания при бронхиальной астме

При диагностике БА на современном этапе важную роль играет исследование ФВД. В настоящее время необходимым считают периодическое применение метода СГ и ежедневный мониторинг показателей методом ПФМ с установлением индивидуальной нормы. Данные методы включены во все международные и национальные программы по БА как критерий диагностики, оценки тяжести и уровня контроля течения заболевания. Золотым стандартом диагностики и мониторинга течения БА, по данным отечественной и зарубежной литературы, остается метод СГ [36; 100; 222].

Начало БА в 80 % случаев приходится на ранний и дошкольный возраст. Применение ФВД у пациентов данной возрастной группы представляет особую сложность. Современные согласительные документы по БА регламентируют применение СГ у детей с 5-летнего возраста. Существует дополнительное оборудование, позволяющее для оценки ФВД использовать данный метод у пациентов от 3 до 5 лет [36; 100; 222].

Пикфлоуметрия — простой и удобный метод определения одного из показателей ФВД — пиковой скорости выдоха (ПСВ). Это единственный объективный метод, позволяющий оценить проходимость бронхов и их лабильность в домашних условиях. Ежедневно проводя данную манипуляцию в утреннее и вечернее время, можно оценить суточную, а в дальнейшем и недельную лабильность бронхов [11; 68; 158].

Д.В. Брейкин в своей работе доказал возможность корректной оценки ПСВ у детей с БА по нормативам здоровых детей [12].

Несмотря на длительность применения и диагностическую информативность СГ и ПФМ, в последние годы в педиатрической практике находят все большее внедрение новые методы исследования ФВД, которые меньше зависят от техники выполнения пациентами респираторных маневров и потому могут применяться даже у детей раннего возраста [148].

К настоящему времени накоплен определенный опыт оценки ФВД методом БФГ у детей разного возраста [32; 40; 108; 154]. Впервые в клинической практике КБФГ была использована для получения паттернов дыхания у детей с различными хроническими неспецифическими заболеваниями легких. В дальнейшем методика совершенствовалась, и расширялись показания для ее использования [15; 17; 39; 130]. За последние 10 лет проведены исследовательские работы с целью уточнения нормативных показателей. Так, в своей диссертационной работе Л.С. Старостина определила нормативные показатели оценки ФВД методом КБФГ у здоровых детей и детей с БА. Автор подчеркнул, что возрастных различий в нормативных показателях условно здоровых детей с 2 до 7 лет не выявлено [148].

По мнению некоторых авторов, для объективной оценки ФВД у детей раннего возраста целесообразно использовать метод КБФГ ввиду его высокой информативности и простоты выполнения [90; 254].

В отечественной литературе опубликованы работы, в которых определялась прогностическая роль оценки ФВД методом КБФГ. Так, А.А. Павликов доказал, что у детей раннего и дошкольного возраста с частыми респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей бронхофонограммы характеризуются повышением акустической работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне. У данной группы пациентов в анамнезе в 100 % случаев диагностируется БА. Таким образом, метод КБФГ обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления скрытых (в отсутствие клинической симптоматики) обструктивных нарушений дыхания [113].

По данным М.В. Сюраксиной, с помощью методов КБФГ и импульсной осциллометрии (в 82,0 % и 89,3 % случаев соответственно) возможно диагностировать бронхообструктивный синдром (БОС) у детей раннего возраста с БА. Автором отмечено, что у детей с БА, по данным КБФГ, происходит нарушение АКРД в высокочастотном диапазоне респираторного паттерна. По результатам проведенной работы сделан вывод, что метод КБФГ рекомендуется использовать не только для диагностики бронхиальной обструкции, но и для мониторинга течения БА [154].

Исследование возможностей КБФГ в диагностике БА у детей было проведено Н.А. Геппе и соавт. Обследовано 76 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. Согласно полученным данным, после ингаляции бронхолитического препарата при проведении КБФГ отмечалось уменьшение амплитуды колебаний АКРД в высокочастотном диапазоне. Необходимо отметить мнение авторов о наличии корреляционной связи между акустическими характеристиками дыхательных шумов и основными показателями СГ [32].

В ряде работ по методике проведения и оценке результатов метода КБФГ у детей с БА выявлены диагностические критерии нарушения бронхиальной проходимости: увеличение АКРД и амплитуды волн дыхательного паттерна в

высокочастотном диапазоне (АЗ: 5-12 6 Гц). При дополнительном сравнительном анализе показателей КБФГ до и после пробы с бронхолитиком было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение интенсивности АКРД во всех частотных диапазонах [40; 148].

Таким образом, диагностическая важность функциональных методов диагностики и мониторинга течения БА подтверждена не только нормативными образовательными документами, но и работами отечественных и зарубежных ученых. Однако нами не найдена информация об оценке ФВД при комплексном использовании всех трех методов с целью улучшения мониторинга контроля БА путем выявления скрытых нарушений аэродинамики дыхательных путей.

1.4 Прогноз течения и оценка контроля бронхиальной астмы

По данным согласительных документов, уровень контроля является наиболее предпочтительным и общепринятым динамическим критерием стабильности пациентов с БА [36; 100; 222]. Компоненты контроля БА включают текущие нарушения (дневные и ночные симптомы, потребность в дополнительной терапии и в препаратах экстренной помощи, ограничение физической активности, показатели функции внешнего дыхания) и будущий риск (обострения и побочные эффекты от лечения). Настоящий уровень контроля течения БА у пациентов во многом определяет риск возникновения обострения заболевания в будущем [5; 48; 98; 99; 104; 121].

Согласно данным зарубежной литературы, снижение числа $CD3^+$ -лимфоцитов, повышение функциональной способности клеток продуцировать противовоспалительные цитокины, восстановление функции нейтрофилов являются иммунологическими предикторами стойкой ремиссии БА. Значимыми иммунологическими критериями нестойкой ремиссии БА являются повышение числа $CD4^+$ -лимфоцитов и соотношения $CD4^+ / CD8^+$, снижение числа клеток с активационными маркерами, прогрессирующее повышение провоспалительных цитокинов и уровня IgE в периферической крови [179; 182; 226].

Значительно меньше работ посвящено исследованию корреляционных связей между параметрами клеточного, гуморального звеньев иммунитета и клиническим течением БА в различных возрастных группах. Г.Э. Хаптваева выявила обратную корреляционную взаимосвязь между IL-8, IL-1 и ОФВ₁, а также прямую корреляционную взаимосвязь между ОФВ₁ и уровнем CD3⁺ / INF γ (ст). Данный факт свидетельствует о роли разных цитокинов в развитии воспаления и обструктивных нарушений в дыхательных путях [182].

G.D. Brooks с соавт. доказал прямую корреляционную взаимосвязь уровня CD3⁺ / INF γ (ст) и IL-5 с показателем объема форсированного выдоха за одну секунду и реактивностью дыхательных путей ($r = 0,53$, $p = 0,02$). Согласно полученным данным, во время ОРИ продукция CD3⁺ / INF γ (ст) обратно коррелирует со степенью выраженности бронхиальной обструкции ($r = 0,50$, $p = 0,03$) [245].

Возникновение симптомов и развитие обострения БА провоцируют различные специфические и неспецифические триггеры [2; 150; 176; 190; 193; 216; 247]. Закономерно, что ограничение их воздействия на организм пациента может оказывать влияние на улучшение контроля течения заболевания [7; 38; 197].

Таким образом, ОРИ на протяжении многих десятилетий остается наиболее частым триггером обострения БА у детей дошкольного возраста. В свою очередь, обострение БА предрасполагает к повторным эпизодам ОРИ. В настоящее время по-прежнему представляется важным уточнение значимых клинико-иммунологических и функциональных критериев прогноза нестабильного течения БА. На современном этапе мало работ посвящено разработке модели, определяющей вероятность повторных эпизодов ОРИ у детей дошкольного возраста [114; 115]. Мы не нашли работ, где подобная модель была разработана для детей с БА.

1.5 Лечение и профилактика рекуррентных инфекций у детей с бронхиальной астмой

В условиях мегаполиса с выраженными процессами миграции и скученностью населения риск эпидемических вспышек респираторных инфекций чрезвычайно высок. По данным литературы, дети с БА, посещающие организованные коллективы (школы и дошкольные учреждения), в 3 раза чаще за год переносят эпизоды ОРИ, чем их здоровые сверстники [48; 218]. ВОЗ разработаны критерии определения группы часто болеющих детей (ЧБД) [4; 120].

Для лечения и профилактики ОРИ используется разнообразный круг препаратов, который включает вакцины, химиопрепараты, а также средства для иммунокорригирующей и патогенетической терапии [109; 116; 131; 146; 170; 188]. Полиэтиологичность ОРИ объясняет отсутствие возможности контроля ее распространения. В связи с этим большинство авторов подчеркивают, что предупреждение и лечение ОРИ у детей должно проводиться на фоне обязательного соблюдения общих принципов диспозиционной и экспозиционной профилактики. Дополнительно необходимо использовать воздействие на систему противоинойфекционной защиты (санация очагов хронической инфекции, лечение коморбидной патологии) [70; 232]. Часть авторов считают перспективным повышение неспецифической резистентности организма путем применения препаратов, воздействующих на систему интерферонов [23, 120, 152].

Сегодня интерфероны относятся к цитокинам, обладающим антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности. Система интерферонов обеспечивает противоинойфекционную защиту намного раньше, чем успевают развиться специфические иммунные реакции, обеспечивая резистентность к широкому спектру возбудителей ОРИ и оказывая влияние на последующий иммунный ответ. Антивирусные свойства в большей степени выражены у $CD3^+$ / $INF\alpha$, в то время как иммунорегуляторные и антипролиферативные — у $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст). Важно отметить, что $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст) подавляет Th2-ответ, что способствует лучшему контролю инфекционно-

аллергического воспалительного процесса в респираторной системе [191; 245]. Препараты, реализующие свое иммуностропное действие через систему интерферонов, оказывают как профилактический, так и лечебный эффект [45; 167; 183; 239; 251; 256].

Препараты данных групп обладают универсально широким диапазоном антивирусной активности (воздействие на все фазы репликации вируса), иммуномодулирующим эффектом (воздействие на систему интерферонов) и не обладают антигенностью, что позволяет избежать возможной дополнительной сенсибилизации пациентов. Синтез эндогенного интерферона сбалансирован, контролируется организмом на физиологическом уровне, предотвращая побочные эффекты, характерные для экзогенно вводимых интерферонов. Препараты данных групп имеют высокий профиль безопасности и возможность использования у детей раннего возраста [123; 128]. Имеются убедительные сведения об их высоком терапевтическом и профилактическом эффекте при лечении ОРВИ детей с БА.

В настоящее время продолжает накапливаться опыт и расширяются показания к применению препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью у детей с целью лечения и профилактики эпизодов ОРВИ (таблица 1).

Большинство авторов сходятся во мнении, что у детей с атопией, у которых генетически обусловлено преобладание Th2-варианта иммунного ответа, перспективно применение препаратов, активизирующих CD3⁺ / INF γ (ст) [34; 48; 50; 110]. Эксперты ВОЗ рекомендуют применять у детей с РРИ иммуномодуляторы [120].

1.6 Аналоги и прототип диссертационного исследования

Согласно современным представлениям, БА рассматривают как самостоятельную нозологическую форму, при которой развивается хроническое аллергическое воспаление, сопровождающееся обратимой бронхиальной обструкцией (ОБО) и гиперреактивностью бронхов (ГРБ). Основным механизмом

развития данного заболевания — иммунологический [20; 256]. Благодаря достижениям современной фармакологии и аллергологии, в лечении основного патологического процесса БА достигнуты значительные успехи. Достаточно богатый опыт отечественных и зарубежных исследователей накоплен в изучении основных механизмов развития, диагностики и течения БА [43; 64; 92; 113; 122; 126; 172; 173; 174; 175; 210; 252].

В связи с сохраняющейся распространенностью БА стали привлекать внимание работы, уточняющие наличие различных взаимосвязей в организме (клинико-иммунологические, клинико-функциональные, функционально-иммунологические), что дает возможность более четко охарактеризовать особенности данной категории пациентов. В таблице 1 представлены аналоги настоящего исследования. В таблице 2 представлен прототип настоящего исследования. В указанных работах дается клиническая характеристика эпизодов ОРИ у детей с БА. Дополнительно у пациентов оценивались параметры иммунного статуса и баланс цитокинов с про- и противовоспалительным действием. Однако в них отсутствовала оценка контроля течения БА при РРИ, состояния ФВД, в том числе с использованием разных методов (ПФМ, СГ, КБФГ). В большинстве исследований не проведено изучение корреляционных взаимосвязей между клиническими, иммунологическими и функциональными параметрами.

Заключение

За предыдущее десятилетие снизилась частота тяжелых форм БА, улучшилось качество жизни больных [36; 42; 61; 100; 101; 107; 222]. Однако добиться полного контроля БА, что является целью терапии, удается менее чем в половине случаев [14; 41; 44; 52; 63; 80; 81; 99; 104]. Существуют факторы, воздействие которых повышает риск развития БА и частоту ее обострений. Согласно данным отечественных и зарубежных авторов, РРИ — наиболее частый триггер отсутствия контроля течения БА у детей дошкольного возраста [7; 199; 210; 228; 230; 233; 249]. Полиэтиологичность ОРИ объясняет отсутствие

возможности контроля ее распространения. Существуют работы отечественных и зарубежных авторов, подтверждающие факт синергического действия РРИ и аллергической сенсibilизации на контроль течения БА [58; 212; 259; 260]. Кроме того, дети с аллергическими заболеваниями, в том числе с БА, переносят ОРИ намного чаще, чем «неатопики» [7; 26; 102]. Таким образом, особое значение приобретает повышение эффективности профилактики и лечения вирусной инфекции. Среди разных видов профилактики (специфическая, неспецифическая и химиопрофилактика) на протяжении многих лет дискуссионное значение занимает медикаментозная профилактика. Существуют научные работы, подтверждающие эффективность применения химиопрофилактики посредством препаратов с противовирусной активностью и иммуномодуляторов [18; 35; 71; 72; 103; 123; 165]. Часть авторов отвергает целесообразность данного метода профилактики. Противоречивые суждения по данному вопросу обосновывают сохраняющуюся актуальность темы. Возникает необходимость в совершенствовании терапевтических и профилактических мер, направленных на предупреждение и повышение эффективности лечения ОРИ у детей, в том числе с БА [34; 46; 48; 50; 110]. Понимание иммунопатологических механизмов, обуславливающих развитие и течение аллергической патологии на фоне ОРИ у данной категории пациентов, их взаимосвязь с клиническими симптомами и функциональным состоянием респираторного тракта необходимо для назначения патогенетически обоснованной терапии. Уменьшение частоты эпизодов ОРИ у детей с БА может повысить уровень ее контроля, таким образом являясь вторичной профилактикой [7; 198; 233]. Отсутствие работ отечественных и зарубежных авторов, посвященных динамическому изучению взаимосвязи показателей ФВД с изменениями уровня CD3⁺-лимфоцитов, секретируемых эндоплазматические цитокины, с выраженностью клинической симптоматики течения ОРИ у детей с БА на фоне применения препарата с противовирусным действием при трансформации его дозирования во время эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ диктует необходимость в формировании исследовательской базы по этому вопросу.

Таблица 1 — Аналоги исследовательских работ, посвященных опыту приема противовирусных препаратов с разным механизмом действия у детей с БА

Авторы	Цель исследования	Дизайн исследования, особенности пациентов	Сроки наблюдения, база проведения исследования	Схемы назначения препарата	Критерии оценки лечебного эффекта	Оценка профилактического эффекта	Особенности (акценты)	Недостатки
Гепше Н.А. (2009 г.) [34].	Лечебная, профилактическая эффективность препарата с противовирусной активностью (Анаферон).	РКИ, Ретроспективный анализ документов (данные и/б); 55 детей с БА; возраст 5-14 лет.	Февраль-март (2 мес.), 2009 г.; Стационар.	Профилактика: 1 т 1 раз в день (2 мес.). Лечение: № 5 дней (лечебная схема при эпизоде ОРИ).	1. Длительность, выраженность токсикоза, катаральных симптомов. 2. Наличие и частота обострений БА на фоне ОРИ. 3. Частота бактериальных осложнений. 4. Количество курсов АБ.	Наличие факта ОРИ.	Отсутствие приема плацебо.	Отсутствие оценки ФВД, иммунного статуса пациентов.
Жаков Я.И. (2019 г.) [46].	Лечебная, профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа (виферон).	Ретроспективный анализ документов (данные и/б), 40 детей с БА; возраст 1-7 лет.	Январь-февраль 2018 г.; амбулаторное звено.	Ректальные свечи два раза в сутки № 5 дней ежедневно, затем профилактический курс препарата в виде геля (36.000 МЕ: 0,5 мл) 2 р в сут. на слизистую носа ежедневно 14 дней.	1. Длительность, выраженность токсикоза, катаральных симптомов. 2. Наличие и частота обострений БА.	Наличие факта ОРИ.	1. Цитологическое исследование назального секрета и индуцированной мокроты, мазки из зева и носа на респираторные вирусы методом ПЦР; 2. Определение методом ИФА в мокроте уровня ИЛ-10, ФНО, ИФН-альфа (1ый и 30 день исслед).	Отсутствие оценки ФВД.
Заплатников А.Л. (2009г.) [50].	Лечебная, профилактическая эффективность препарата с противовирусной активностью (Анаферон).	РКИ; 68 детей с БА; возраст 1-6 лет.	Ноябрь-январь (3 мес.), 2008-2009 гг. Амбулаторное звено. «Д» явки.	Профилактика: 1 т 1 раз в день в течение госпитализации. Лечение: № 5 дней (лечебная схема при эпизоде ОРИ).	1. Длительность, выраженность токсикоза, катаральных симптомов. 2. Наличие и частота обострений БА на фоне ОРИ. 3. Частота бактериальных осложнений. 4. Количество курсов АБ.	Наличие факта ОРИ.	1. Плановая вакцинация детей против гриппа (основная группа); 2. Серологический мониторинг (специфические АТ к вакцинным штаммам).	Отсутствие оценки ФВД, иммунного статуса пациентов.
Кондюрина Е.Г. (2013 г.) [110].	Лечебная, профилактическая эффективность препарата с противовирусной активностью (Анаферон).	РКИ (плацебо-контролируемое) 200 детей с БА; возраст 1-5 лет.	Амбулаторное звено. «Д» явки Срок наблюдения 3 мес. (сентябрь-ноябрь).	Профилактика (3 мес.): 1 т 1 раз в день. Лечение: № 5 дней (лечебная схема при эпизоде ОРИ).	1. Длительность, выраженность токсикоза, катаральных симптомов. 2. Наличие и частота обострений БА на фоне ОРИ. 3. Частота бактериальных осложнений.	Наличие факта ОРИ	1. Прием плацебо. 2. Расчет эпидемиологической эффективности (коэффициент, индекс).	Отсутствие оценки ФВД, иммунного статуса пациентов.
Костина Е.М. (2013 г.) [71].	Лечебная эффективность препарата с противовирусной активностью (Анаферон).	РКИ; 118 детей с БА старше 18 лет.	Одномоментное исследование, 2009 г. Стационар.	Лечебная: № 5 дней.	1. Сроки, выраженность симптомов инфекционного токсикоза, катаральных симптомов. 2. Наличие и частота обострений БА на фоне ОРИ.	Нет.	Оценка цитокинового статуса однократно	1. Отсутствие оценки ФВД. 2. Использование при оценке иммунного статуса средних параметров.

Зайцева О.В. (2016 г.) [48].	Лечебная эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа (Виферон).	РКИ; Плацебо-контролируемое 48 детей с БА; возраст не указан.	Срок наблюдения: 6 мес. (2010 г); месяца не указаны. Амбулаторное звено. «Д» явки.	Ректальные свечи два раза в сутки № 10 дней ежедневно, затем 4 недели — через день.	Нет.	Частота эпизодов ОРИ и обострение БА на фоне ОРИ.	1. Оценка интерферонового статуса методом ИФА; 2. Мониторинг ПСВ у детей старше 6 лет.	1. Использование при оценке иммунного статуса средних параметров 2. Мониторинг ФВД только методом ПФМ.
Харламова Ф.С. (2012 г.) [28].	Клиническая и профилактическая эффективность (Кагоцел).	РКИ; Слепое, плацебо-контролируемое; 100 детей с БА; возраст 3-6 лет.	Срок наблюдения: 4 мес. (2012 г); месяца не указаны. Амбулаторное звено; «Д» явки.	Профилактика: Основная. гр.: 1 т. 1 р/д. в первые 2 дня, 5 дней перерыв (7-дневный цикл), цикл повторяется 4 нед. Группа сравнения - плацебо (схема та же). Лечение: Основная группа: 1 т. 2 р/день № 2 дня, затем 1 т. 1 р/день № 2 дн. Группа сравнения: плацебо.	1. Сроки, выраженность симптомов инфекционного токсикоза, катаральных симптомов. 2. Частота бактериальных осложнений.	Наличие и частота эпизодов ОРИ в сроки наблюдения.	Клинический эффект оценивался путем определения индекса: $I = P2/P1$ и коэффициента $E = (P2 - P1):P2/100$, где P1 - частота заболеваемости в основной группе, а P2 - в группе сравнения.	Отсутствует оценка ФВД, иммунного статуса пациентов.

Таблица 2 — Прототип исследовательских работ с похожим дизайном исследования

Автор, город, год	Название исследования	Вид исследования	Особенности исследования	Недостатки
Хапгхаева Г.Э., Москва, 2010г. [182].	Обострение атопической БА при респираторной инфекции: значимость респираторных возбудителей, системных биомаркеров, состояние гуморального и клеточного иммунитета.	Диссертация, кандидатская	1. Определены иммунные особенности при обострении БА на фоне ОРИ в зависимости от вида возбудителя. 2. Определение влияния возбудителя ОРИ на клинические, иммунные и функциональные особенности обострения БА.	1. Использование при оценке иммунного статуса средних параметров. 2. Проведение оценки ФВД только методом СГ

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках диссертационной работы проведено открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование на базе МАУ «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга. Набор пациентов осуществлялся в период с 2012 по 2016 год. В исследование было включено 110 детей. До начала исследовательской работы получено одобрение локального этического комитета МАУ «ДГКБ № 9» (главный врач — А.А. Карлов) № 2 от 23 января 2012 года. Через год после проведения протокола исследования у части пациентов проведен сбор катамнеза для оценки резистентности к РРИ и уровня контроля БА.

При проведении исследования использованы критерии включения и исключения.

Критерии включения: дошкольный возраст, документально зафиксированные сведения о давности верификации диагноза БА не менее 3 месяцев, легкое и среднетяжелое течение БА, соблюдение условий базисного лечения БА, частота ОРИ за предыдущий год 5-ти и более эпизодов, отсутствие указаний о применении иммунотропных препаратов за последние 6 месяцев, получение информированного согласия законных представителей пациентов (родителей, опекунов) в письменной форме на участие в исследовании.

Критерии исключения: нарушение комплаенса, отказ от дальнейшего наблюдения, переезд на постоянное место жительства в другую область, наличие (выявление) тяжелой сопутствующей патологии.

Таким образом, согласно критериям исключения завершили протокол исследования 90 пациентов, данные которых (результаты лабораторных и инструментальных методов исследования) были включены в статистическую обработку материала.

На момент включения в исследование пациенты не имели признаки ОРИ; медиана срока последнего эпизода ОРИ составила 14 (12; 17) дней.

При определении возрастных критериев детей дошкольного возраста нами использована модифицированная классификация Н.П. Гундобина: период новорожденности — продолжительность до 3-х недель 6 дней; период грудного возраста — с 4-х недель до 11 месяцев 29 дней; преддошкольный период (старший ясельный) — от 1 года до 2 лет 11 месяцев 29 дней, дошкольный период — от 3 до 6 лет 11 месяцев 29 дней; младший школьный период — с 7 до 10 лет 11 месяцев 29 дней; старший школьный период — с 12 до 16 лет 11 месяцев 29 дней [88].

С целью определения пациентов в диспансерную группу «часто болеющее дитя» (ЧБД) нами использован критерий, разработанный В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (1986 г.) [4; 108; 149].

Оценивалась переносимость следующих уровней физической активности: умеренной (быстрая ходьба, активные игры, спортивные занятия, прогулки с животными) и высокой интенсивности (бег, быстрая езда на велосипеде, спортивное соревнование, быстрое плавание и т.д.) [37].

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации — выкопировка данных из историй развития ребенка (форма №112/у), данные историй болезни предыдущих госпитализаций (если таковые имелись). Уточнение степени тяжести и уровень контроля БА проводились согласно данным нормативных документов [36]. Обследование пациентов осуществляли в день включения в исследование и через 1, 2, 3, 4 месяца (рисунок 1). При возникновении приступа, обострения БА или эпизода ОРИ осуществлялись внеплановые визиты. Были разработаны критерии внеплановых визитов пациентов в связи с обострением БА: 1 — снижение ПСВ более 20 % от индивидуальной нормы в течение 3-х дней подряд и необходимость подключения В2-агонистов короткого действия; 2 — появление соответствующей клинической симптоматики БОС; 3 — субъективное ощущение родителей обострения БА (хотя ПСВ снизилась менее чем на 20 % от индивидуальной нормы).



Рисунок 1 — Дизайн исследования

Заполнялась «индивидуальная регистрационная карта», в которой отмечался возраст ребенка, пол, антропометрические данные и соответствие критериям включения. Комплексное обследование и динамическое наблюдение проведено у 90 пациентов. Родителям (опекунам) пациентов выдавался «Дневник для ежедневного заполнения» с целью учета приема препарата и случаев ОРИ. Заполнялся «Блок учета клинического течения ОРИ», в котором исследователь отражал диагноз, динамическую оценку клинических симптомов ОРИ: наличие, выраженность и продолжительность симптомов интоксикации (температура тела, слабость, снижение аппетита, головная боль, нарушение сна) и катаральных симптомов (ринорея, боль в горле, осиплость голоса, кашель) [31; 184], наличие осложнений и необходимость подключения АБ. Результаты клинических наблюдений течения ОРИ отмечались в протоколе ежедневно до выздоровления. Критерии выздоровления от ОРИ — нормализация температуры тела (без последующего ее повышения), отсутствие всех вышеуказанных симптомов ОРИ [31]. Также на каждого пациента, перенесшего ОРИ за время исследования, заполнялся «Блок учета обострений БА», включающий в себя наличие, продолжительность и тяжесть обострения [36].

Тяжесть симптомов ОРИ оценивалась по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень. На основании выраженности каждого из симптомов ежедневно оценивалась динамика течения ОРИ (по данным объективного осмотра врача и/или по дневникам наблюдения родителей).

Дополнительно с целью оценки суммарной тяжести каждого эпизода ОРИ использован разработанный нами формализованный подход с применением аналоговой шкалы, где были включены показатели наиболее емко, по нашему мнению, отражающие особенности течения ОРИ у наблюдаемой когорты пациентов (таблица 2.1).

Таблица 2.1 — Балльная оценка суммарной тяжести эпизода ОРИ

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Выраженность лихорадки в первый день ОРИ	37,0- 37,9	38,0-38,9	39,0 и выше
Наличие присоединившегося обострения БА на фоне ОРИ	Снижение показателей ПСВ ($\leq 20\%$), без клиники БОС	Снижение показателей ПСВ ($> 20\%$) на протяжении 2 и более суток, без клиники БОС	Снижение показателей ПСВ ($>20\%$) на протяжении 2 и более суток, наличие клиники БОС
Наличие бактериальных осложнений	Отсутствие	Отсутствие	Наличие
Длительность симптомов ОРИ, дни	5 и менее	5 и более	10 и более

Сумма баллов от 1 до 4 расценивалась нами как легкий, от 6 до 8 баллов — среднетяжелый и выше 9 баллов — тяжелый эпизод ОРИ.

При возникновении признаков бронхиальной обструкции использовались ингаляционные короткодействующие симпатомиметики в сочетании с холинолитиками по общепринятым схемам и возрастным дозировкам [36; 100; 222], при отсутствии эффекта госпитализировали в профильный стационар.

Пациентам проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза (n = 110), определение антропометрических данных (расчет индекса массы тела (n = 110), лабораторные методы исследования — общий анализ крови (ОАК) (n = 110), общий анализ мочи (ОАМ) (n = 110), биохимический анализ крови (n = 110), иммунологическое исследование крови (n = 90), инструментальные исследования — оценка ФВД (метод СГ, ПФМ) (n = 90).

Оценка ФВД (СГ, ПФМ) проводилась по схеме 0-1-2-3-4 месяца (n = 90). Дополнительные исследования проводились при наличии показаний.

У части пациентов (n = 20) дополнительно ФВД оценивалась посредством КБФГ. Таким образом, оценка ФВД с целью повышения информативности выявления нарушения аэродинамики дыхательных путей в исследовательской работе у части пациентов (n = 20) проводилась тремя разными методами (ПФМ, СГ, КБФГ).

У пациентов (n = 110) проведена оценка результатов аллергологического исследования методом постановки кожных скарификационных проб с бытовыми, эпидермальными, пищевыми и пыльцевыми аллергенами. Иммунологическое исследование (определение показателей клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитоза, цитокинового статуса в сыворотке крови, секреторного IgA (sIgA) в слюне) проведено по схеме 0-1 мес (n=90).

1. Анамнестический метод исследования подразумевал сбор анамнеза (антенатальный, интранатальный, постнатальный), анализ истории развития заболевания. Осуществлялось заполнение специально разработанной анкеты, где фиксировалась частота обострений БА за последний год, частота и тяжесть ОРИ, наличие экстренных госпитализаций или вызовов скорой медицинской помощи (СМП) по любому из двух фактов, учет неблагоприятного воздействия экзогенных факторов окружения ребенка.

В настоящее время контроль БА определяется как степень уменьшения или устранения различных проявлений БА с помощью лечения и профилактики обострений. К настоящему времени для оценки контроля над течением БА разработано и валидизировано несколько мультифункциональных инструментов, которые можно разделить на категориальные и ординарные. Оба подхода

применялись в нашем исследовании. Примером категориальных шкал являются шкалы, предложенные в руководстве GINA (категории контроля над БА: «контролируемая», «частично контролируемая», «неконтролируемая» [36; 100; 222]). Любая степень выраженности недостаточности контроля БА подразумевает под собой коррекционные действия с целью его восстановления. Поэтому в нашей работе категории контроля над БА «частично контролируемая», «неконтролируемая» были объединены в одну группу — «недостаточный контроль БА». Ординарные шкалы позволяют выразить контроль в виде непрерывной числовой переменной. В работе дополнительно применялся опросник (АСТ-С) по оценке выраженности симптомов БА. Шкала АСТ-С включает в себя 7 пунктов для заполнения, причем пациентом (самостоятельно или с помощью взрослого) отмечаются первые 4 пункта, а последующие три — родителем (законным представителем) ребенка. Каждому пункту присваивается значение от 0 до 3/5 баллов, которые затем суммируются (общее значение шкалы — 0-27 баллов). Сумма баллов 19 и менее означает недостаточный контроль БА; сумма баллов 20 и более — контролируемое течение БА. С учетом вышеперечисленных данных делалось заключение об уровне контроля над течением БА.

2. Лабораторные методы исследования.

2.1. ОАК проводили в отделении лабораторной диагностики (заведующая отделением — врач лабораторной диагностики высшей категории И.В. Кислицина). Применялся гематологический анализатор СМ — Д: № 3700 [64].

2.2. Биохимические параметры крови определялись с помощью анализатора Olympus AU – 400, набор производства Beckman COULTER, Япония [64].

2.3. Аллергологическое и иммунологическое обследование пациентов включало следующие показатели [64]:

- анализ данных аллергоанамнеза, в том числе наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников пробанда;

- наличие реализации атопического марша, а также результаты скарификационных кожных проб;

– определение параметров гуморального, клеточного иммунитета, цитокинового статуса и фагоцитоза.

2.3.1. Исследование кожной чувствительности к аллергенам проводилось скарификационным методом с использованием стандартных бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НПО И. Мельникова (Россия). Оценка результатов кожного тестирования проводилась через 20 минут по стандартной схеме, используемой в ОСЗТ НЦЗД РАМН. Манипуляция проводилась медицинской сестрой кабинета аллергодиагностики; оценка результатов осуществлялась лечащим врачом.

2.3.2. Определение параметров иммунного статуса проводилось в Муниципальном бюджетном учреждении «Клинико-диагностический центр» (главный врач — д.м.н., профессор Я.Б. Бейкин). Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли с использованием моноклональных антител CD3-FITC / CD20-PE, CD3-FITC / CD4-PE, CD3-FITC / CD8-PE, CD3-FITC / CD16⁺56-PE (Ю Test) методом проточной цитофлуорометрии на цитометре FACScan (Becton Dickinson). В сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле определяли количество иммуноглобулинов классов G, M, A (G. Mancini (1965)). Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом их преципитации в 4-процентном растворе ПЭГ-6000 (Ю. Гриневич, 1981). Результаты оценивали с помощью спектрофотометрии на аппарате СФ-46 в единицах экстинции. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста (Демин, 1981).

Оценка поглотительной активности (АФ) нейтрофилов и моноцитов проводилась по методу, разработанному в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии МЗ РФ (Б.В. Пинегин, 2000). Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности (БА) лейкоцитов, завершенности фагоцитоза) использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии и института иммунологии МЗ РФ (Б.В. Пинегин, 2000) [64].

2.3.3. Определение общего IgE проводилось методом ИФА с помощью набора производства «Вектор Бест» анализатором фотометр-ридер Multiscan fs cent (Thermo Eltctron).

2.3.4. Определение sIgA проводилось методом ИФА с помощью набора производства «Вектор Бест» анализатором фотометрридер «Multiscan fs cent» (Thermo Eltctron).

С целью сопоставления результатов применены референтные пределы иммунологических показателей здоровых детей дошкольного возраста [107].

3. Инструментальные методы исследования.

3.1. Оценка ФВД методом СГ, ПФМ и КБФГ.

3.1.1. Исследование ФВД методом СГ проводилось на диагностическом спирографе «Спиrolаб РС» (Италия) и Infant Pulmonare Lab–Ferras (США) в отделении функциональной диагностики МАУ ДГКБ № 9 (заведующая — врач функциональной диагностики Л.В. Рокина). Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальные объемные скорости потока кривой в точках, соответствующих объему легких 75 %, 50 %, 25 % (ПСВ_{75%}, ПСВ_{50%}, ПСВ_{25%}). Рассчитывался индекс Тиффно (модификация): $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$, %. Данный индекс отражает наличие или отсутствие ухудшения проходимости дыхательных путей. Диагностическим значением для детей является уровень менее 90 %. Полученные результаты выражали в абсолютных значениях (литрах) и в процентах от должных величин; показатели оценивали в день включения в исследование, а также через 4, 8, 12, 16 недель (вне периода клинического проявления РРИ и обострения БА). Функциональными признаками ОБО считался прирост ОФВ₁ > 12 % (200 мл. (0,2 л.)) под влиянием ингаляционных В₂-агонистов. Оценка результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества с учетом возрастных и антропометрических данных у детей [36; 100; 222]. Часть пациентов в силу возраста не смогли в момент включения в исследование пройти данный метод оценки ФВД, или результат СГ вызывал сомнение. Таким

пациентам проводили оценку ФВД методом БФГ. Через 1 месяц все пациенты смогли технически осуществить прохождение СГ. ФВД на втором этапе исследования оценивалась параллельно двумя методами — СГ и КБФГ.

3.1.2. Определение ПСВ проводилось стандартными портативными пикфлоуметрами Mini-Wright Peak Flow Meter (Clement Clark International Ltd., Великобритания). Все пикфлоуметры отвечали критериям точности Европейского респираторного общества и Американского торакального общества и позволяли измерять ПСВ в диапазоне 20–800 л./мин. Маневр форсированного выдоха выполнялся пациентами ежедневно (не менее 3-х раз, при этом выбиралось лучшее значение из 3-х попыток) и регистрировался в индивидуальном дневнике самоконтроля. Помимо мониторинга ПСВ больные отмечали в дневнике наличие основных симптомов заболевания, дополнительное применение β_2 -агонистов короткого действия.

Вычислялся процент отклонения ПСВ от должного значения. Дополнительно оценивалась суточная вариабельность ПСВ или суточная лабильность бронхов (СЛБ), определяемая по формуле, впервые изложенной в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (1997 год):

$$\text{СЛБ} = \frac{\text{ПСВв} - \text{ПСВу}}{\frac{1}{2}(\text{ПСВв} + \text{ПСВу})} \times 100. \quad (1)$$

ПФМ проводилась пациентами как в фазу ремиссии БА, так и в период обострения заболевания. Суточная вариабельность воздушного потока на выдохе подтверждалась при средней вариабельности ПСВ более 20 % [36].

3.1.3. Оценка ФВД методом КБФГ проводилась с помощью автоматизированного бронхофонографического диагностического комплекса, состоящего из аппаратной части и пакета прикладных компьютерных программ для визуализации и обработки результатов исследования Pattern МАК. Паттерн дыхания представляет собой отображение акта дыхания в виде временной кривой, обработанной дискретным преобразованием Фурье (В.С. Малышев, 1996). Регистрация акустических характеристик производится в режиме трехмерной графики — амплитуда (мВт/Гц), частотный диапазон колебаний (кГц) и время (с).

Обследование выполнялось в положении сидя, при спокойном дыхании в течение 10 с. Процедура повторялась до получения 3 воспроизводимых результатов. АКРД определялась исходно и в динамике после проведения бронхолитического теста. Тест выполнялся по стандартной методике, предполагающей ингаляцию бронхолитического препарата через спейсер и повторную оценку ФВД через 20 минут после ингаляции [90; 91]. В качестве бронхолитического препарата использовался сальбутамол в форме дозированного аэрозоля для ингаляций. Критерием оценки бронходилатационного теста при БА у детей раннего возраста при использовании метода КБФГ было снижение показателя АКРД (на 15 % и более) и отсутствие дыхательных колебаний в высокочастотном диапазоне. Акустический эквивалент работы дыхания — это интегральная характеристика энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение акустического сигнала (площадь под кривой БФГ во временной области), коэффициент K — тот же показатель в относительных единицах [32]. Частотные характеристики бронхофонограмм определялись в диапазоне от 0,2 до 12,6 кГц, разделенном на ряд диапазонов, каждый из которых соответствует определенному участку дыхательных путей. Оценивались показатели АКРД в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (A1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (A2) и высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (A3) диапазонах. Для дифференцированной пропорциональной оценки работы дыхания в каждом частотном диапазоне вычислялись коэффициенты АКРД: K_1 , K_2 , K_3 — отношения работы дыхания в соответствующем диапазоне к суммарному паттерну дыхания. При этом K_1 отражает АКРД в диапазоне от 0,2 до 1,2 кГц, K_2 — в диапазоне от 1,2 до 5,0 кГц, K_3 — в диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц. Низкочастотный диапазон отражает шумы верхних дыхательных путей, гортани, трахеи, крупных бронхов. Основное диагностическое значение имеет высокочастотный спектр с частотой 5,0–12,6 кГц (A3 и K2), который характеризует проходимость нижних дыхательных путей вплоть до мелких бронхиол. Увеличение акустической работы дыхания и коэффициента K в данном частотном диапазоне свидетельствует о нарушении бронхиальной проходимости — бронхообструкции. При оценке показателей БФГ использовались нормативы,

разработанные Л.Г. Старостиной в ходе обследования практически здоровых детей [148].

4. Статистические методы исследования. Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и дополнительной программы с набором функций для Excel с использованием прикладных рабочих пакетов статистического анализа Statistica 6.0 (StatSoft).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению. Для этого использовался критерий Колмагорова-Смирнова (так как число исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Количественные данные имели распределение отличное от нормального, поэтому при статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции указывается медиана, в качестве меры рассеяния — интерквартильный размах — значения 25-го и 75-го квартилей. Достоверность различий показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна-Уитни, между двумя зависимыми группами — по критерию Вилкоксона. Сравнение трех независимых групп проводилось посредством критерия Краскела-Уоллиса. Парный критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони применялся для сравнения трех и более зависимых групп. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$.

С целью оценки качественных признаков долей (процентов) использовали непараметрический критерий — хи-квадрат.

Проведена оценка тесноты связи между анализируемыми параметрами с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r_s): значения r_s 0,3 и ниже — показатель слабой связи между параметрами, от 0,4 до 0,7 — показатель связи средней силы, от 0,7 и выше — показатель высокой тесноты связи. С целью определения вероятности наступления исхода в группе применили расчет отношения шансов (OR). Данный показатель рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности. С целью проецирования полученных значений OR на генеральную совокупность рассчитывались границы 95 %

доверительного интервала (95 % ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1 [30; 67; 181].

В диссертационной работе нами введен термин «отсроченность ОРИ» — количество дней без ОРИ за обозначенный период времени. Для расчета показателя применен анализ выживаемости по методу регрессии Кокса. Риск наступления события (эпизод ОРИ) рассматривался как функция, зависящая от времени.

При включении в исследование у пациентов был рассчитан инфекционный индекс (ИИ = сумма эпизодов ОРИ в течение года / возраст пациента в годах) и индекс резистентности (ИР = число ОРИ / число месяцев наблюдения). Выделяют следующие оценки резистентности: хорошая — кратность РРИ не более 3-х раз за обозначенный период (ИР 0,0-0,32); сниженная — кратность РРИ 4-5 раз (ИР 0,33-0,49); низкая — РРИ 6-7 раз (ИР 0,5-0,6); очень низкая — РРИ 8 и более раз за обозначенный период времени (ИР 0,67 и выше) [108].

Для оценки иммунного статуса использовались следующие показатели:

1. С целью индивидуализированного подхода интерпретации степени выраженности отклонений в иммунном статусе применяли метод, предложенный А.М. Земсковым [135], включающий вычисление степени иммунологических расстройств (СИР) для проведения частотного анализа (процент детей со 2-3 степенью выраженности расстройств иммунной системы) и составление формул расстройств иммунной системы (ФРИС).

2. Вычисление иммунорегуляторных индексов (ИРИ) для выявления приоритетных особенностей иммунной системы у детей с БА в зависимости от уровня контроля ее течения: $CD4^+ / CD8^+$, $(CD3^+ / ИЛ-2 (ст)) / (CD3^+ / ИЛ-4 (ст))$, $(CD3^+ / ИЛ-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст))$ [64].

Вычисление СИР проводилось путем определения отклонения иммунных параметров относительно медианы уровня условной нормы [135], выраженное в процентах в виде трех степеней иммунной недостаточности (СИН) или гиперфункции (ГИС) с использованием формулы:

$$СИР = \text{Показатель больного} - 1 / \text{Показатель, принятый за норму}, \times 100. \quad (2)$$

Частотный анализ заключался в определении количества пациентов, имеющих показатели определенной величины. В формулах иммунных реакций верхний показатель обозначает процент детей с данным видом реакции, нижний — степень выраженности (0 — норма, 1, 2, 3 — степени реакции уровня показателя). В нашем исследовании учитывался процент детей со 2-3 степенью выраженности реакций иммунной системы. Если рассчитанная величина имела знак «минус» — у пациента определялась иммунная недостаточность, при знаке «плюс» — гиперфункция иммунной системы. Отсутствие знака свидетельствовало о соответствии уровня показателя, условной норме. Интервал от 11,0 до 33,0 % считался первой СИР, от 34,0 до 66,0 % — второй и более 66,0 % — третьей СИР. Далее составлялась формула расстройства иммунной системы (ФРИС).

По предложенной выборке для построения прогностической формулы были использованы математические методы пошагового дискриминантного анализа (в пакет прикладных программ STATISTICA 6.0), с помощью которых были выявлены наиболее часто встречаемые предикторы предрасположенности к повторным эпизодам ОРИ у детей дошкольного возраста с БА. На этапе обучения для построения линейной дискриминантной функции по обучающей выборке (30 истории болезни) были использованы наиболее информативные признаки.

Дискриминантная функция имеет следующий вид:

$$f(x) = K_1 \cdot X_1 + K_2 \cdot X_2 + \dots \text{const}, \quad (3)$$

где K_1, K_2, const — значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки из новых объектов исследования, не вошедших в обучающую выборку (30 истории болезни) [31; 67; 181]. Используя метод дискриминантного анализа, разработана формула прогноза повторных эпизодов ОРИ у детей дошкольного возраста с БА. Получен патент на изобретение (регистрационный № 2615282 от 04 апреля 2017 года).

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Среди 110 пациентов дошкольного возраста с установленным диагнозом БА легкого или среднетяжелого течения распределение по полу оказалось следующим: мальчиков было 69 (62,72 %), девочек — 41 (37,27 %). Медиана возраста детей составила 5,5 года (3,5; 6,9 года). Все пациенты были городскими жителями. Согласно полученным данным, контролируемое течение БА на момент включения в исследование было у 37 пациентов (33,63 %), недостаточно контролируемое — у 73 пациентов (66,36 %).

Распределение по степени тяжести БА среди наблюдаемых больных было следующим: легкая наблюдалась у 74 (67,27 %) детей, из них персистирующее течение — у 58 (78,37 %), интермиттирующее — у 16 (21,62 %); среднетяжелая БА — у 36 (32,72 %), из них все пациенты имели персистирующее течение.

Таблица 3.1 — Наличие наследственных факторов

Показатель	Частота	
	абс.	%
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям со стороны матери	88	80,00
Отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям со стороны отца	50	45,45
Отягощенная наследственность по БА со стороны матери	35	31,81
Отягощенная наследственность по БА со стороны отца	22	20,00
Отсутствие аллергических заболеваний у обоих родителей	12	10,91
Наличие аллергических заболеваний у обоих родителей	28	25,45
Наличие аллергических заболеваний со стороны родственников второй и третьей линии родства	105	95,45

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100 % из-за наличия нескольких показателей у одного пациента.

Полученные данные свидетельствуют, что чаще пациенты имеют отягощенную наследственность по наличию аллергических заболеваний (АЗ) со стороны матери (80,00 %): у трети пациентов оба родителя страдали проявлениями аллергии (25,45 %); Лишь в небольшой части семей не определено наличие аллергических заболеваний со стороны родственников первой, второй и третьей линии родства (4,55 %) (таблица 3.1). Среди АЗ у родственников по частоте встречаемости на первом месте был аллергический ринит (АР) ($n = 67$, что составило 63,80 % от общего количества родственников второй и третьей линии родства с выявленной аллергопатологией); далее следовала БА ($n = 44$; 41,90 %), аллергический дерматит (АД) ($n = 31$; 29,52 %) и отек квинке на употребление пищевых продуктов ($n = 16$; 15,23 %). Чаще регистрировалось наличие двух и более АЗ.

Дебют БОС приходился на период с 1 до 2 лет у 26,4 %, с 2 до 3 лет — у 35,5 % детей, старше 3-х лет — у 23,6 %. До года наличие БОС зарегистрировано у 14,5 % пациентов. Средний срок между постановкой диагноза БА и первым эпизодом БОС составил $24,9 \pm 14,9$ мес. Средняя длительность диспансерного наблюдения по поводу верифицированного диагноза БА составила 1,8 (0,9; 4,5) лет. Реализация атопического марша наблюдалась у 75,0 % детей. Медиана ИИ при включении в исследование составила 1,7 (1,0; 2,6).

Для возможности сравнения эпидемиологической эффективности препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к $CD4^+$ -рецептору, $INF\gamma$ и гистамину в высоких разведениях был рассчитан ИР. У достоверно большего количества пациентов, включенных в исследование, за предыдущий сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРВИ медиана ИР была низкой (0,6 (0,5; 0,65)). Среди эпизодов РРИ у пациентов преобладало поражение верхних дыхательных путей (54,5 % случаев). По классификации МКБ, заболевания верхних дыхательных путей включали в себя острый назофарингит, острый фарингит неуточненный, острый этмоидальный синусит, острый тонзиллит неуточненный; заболевания нижних дыхательных путей включали в себя острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит,

острый бронхит неуточненный, пневмонию без уточнения возбудителя (внебольничную). В 37,0 % случаев отмечалось сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей. Небольшая часть эпизодов респираторной инфекции характеризовалась изолированным поражением нижних дыхательных путей (8,5 %). Данные получены путем очной беседы с законными представителями ребенка и дополнительного ретроспективного анализа медицинской документации — выкопировки данных из истории развития ребенка (форма №112/у).

Соматический статус характеризовался наличием фоновой и сопутствующей патологий. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались следующие нозологические формы: вегетативная дисфункция нервной системы (F45.3) — у 20,90 % пациентов ($n = 23$), гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (K21.9) — у 6,36 % ($n = 7$), гастродуоденит неуточненный (K29.9) — у 10,00 % ($n = 11$), функциональное нарушение кишечника неуточненное (K59.9) — у 7,27 % ($n = 8$), белковоэнергетическая недостаточность слабой степени (E44) — у 1,81 % ($n = 2$), ожирение (1 степени), обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E66.0) — у 12,72 % ($n = 14$) (таблица 3.2). Среди фоновой аллергической патологии в порядке частоты встречаемости следовали следующие нозологические формы: круглогодичный и/или сезонный АР (J30) ($n = 90$; 81,81 %), АД (L20) ($n = 70$; 63,63 %), АК (H10) ($n = 20$; 18,18 %) и инсектная аллергия (ИА) (L58) ($n = 4$; 5,45 %). Изолированно БА отмечалась у 7 (6,36 %) детей. В группе пациентов с недостаточным контролем БА частота регистрации АР и АД составила 80,31 % ($n = 67$) и 64,98 % ($n = 55$) соответственно. Причем сочетание 2-х и более аллергических заболеваний у детей с отсутствием контроля БА встречалось достоверно чаще по сравнению с группой детей, имеющих контролируемое течение БА: 84,93 % ($n = 62$) против 32,43 % ($n = 12$) соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с контролируемым течением БА наличие только одного фонового АЗ было у 67,56 % ($n = 25$) (таблица 3.3).

В группе детей с контролируемым течением БА, по результатам аллергологического обследования методом скарификационных проб, чаще встречалась моносенсибилизация к одному из аллергенов (64,86 %; $n = 24$), а

поливалентная сенсibilизация была только у трети пациентов (35,13 %; n = 13). В группе детей с недостаточным контролем БА у 23 пациентов (31,50 %) были отрицательные результаты аллергообследования, то есть сенсibilизация к обследуемым аллергенам не была выявлена (таблица 3.4). Данный факт мы связываем с наличием других факторов, провоцирующих нестабильное течение БА. В частности, в данной группе детей частота эпизодов РРИ, которые сопровождались обострением БА, за предстоящий данному исследованию 6-месячный период были в 1,5 раза выше, чем у других детей, включенных в исследование.

Таблица 3.2 — Сопутствующая патология у пациентов с разным уровнем контроля БА

Нозологические формы сопутствующих заболеваний	Контролируемое течение БА, n = 37; абс. / % от кол-ва детей в группе	Недостаточный контроль БА, n = 73; абс. / % от кол-ва детей в группе	OR недостаточного контроля БА (95 % ДИ), p значение
Вегетативная дисфункция нервной системы	9 / 24,32	14 / 19,17	0,738 (0,285-1,910), p > 0,05
Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита	2 / 5,41	5 / 6,84	1,287 (0,237-6,972) p > 0,05
Гастродуоденит неуточненный	6 / 16,21	5 / 6,84	0,380 (0,108-1,340) p > 0,05
Функциональное нарушение кишечника неуточненное	3 / 8,10	5 / 6,84	0,833 (0,188-3,695) p > 0,05
Белковоэнергетическая недостаточность слабой степени	1 / 2,70	1 / 1,36	0,500 (0,030-8,227) p > 0,05
Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (1 степень)	1 / 2,70	13 / 17,81	7,891 (0,979-62,157) p > 0,05

Таблица 3.3 — Фоновые аллергические заболевания при разных уровнях контроля БА

Нозологические формы фоновых аллергических заболеваний	Контролируемое течение БА, n = 37; абс. / % от кол-ва детей в группе		Недостаточный контроль БА, n = 73; абс. / % от кол-ва детей в группе		OR недостаточного контроля БА (95 % ДИ), p значение
	абс.	%	абс.	%	
Круглогодичный/сезонный аллергический ринит	32	86,48	58	79,45	0,604 (0,201-1,816), p > 0,05
Атопический дерматит, круглогодичный/сезонный	17	45,94	53	72,60	3,118 (1,365-7,123), p < 0,05
Инсектная аллергия	1	2,70	3	4,11	1,543 (0,155-15,36), p > 0,05
Аллергический конъюнктивит, круглогодичный/сезонный	4	10,81	16	21,91	2,316 (0,714-7,511), p > 0,05
Наличие одного фонового АЗ	29	78,37	11	15,06	1,558 (0,668-3,633), p > 0,05
Наличие двух и более фоновых АЗ	8	21,62	62	84,94	20,432 (7,428-56,202), p < 0,05

Таблица 3.4 — Данные о сенсибилизации по результатам скарификационных проб у групп детей с разным контролем бронхиальной астмы

Группы	Результаты аллергообследования методом скарификационных проб					
	Моносенсибилизация Абс. / % от числа пациентов в группе		Поливалентная сенсибилизация Абс. / % от числа пациентов в группе		Отрицательные результаты Абс. / % от числа пациентов в группе	
Общая группа детей с БА; n = 110	29	26,36	46	41,81	23	20,90
Контролируемое течение БА; n = 37	24	64,86	13	35,13	—	0,00
Недостаточный контроль БА; n = 73	5	13,51	45	61,64	23	31,50

Применение противовоспалительных препаратов является неотъемлемой частью терапии БА. В таблице 3.5 представлены препараты базисной терапии у пациентов, включенных в исследование (GINA, 2015, 2020 гг.). Большинство

пациентов получали препараты базисной терапии (85,45 %). Чаще назначался бекламетазона дипропионат в виде дозированного аэрозоля в возрастной дозировке (53,63 %). Далее по частоте встречаемости следовали препараты из группы ингибиторов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) (20,00 %) и препараты с фиксированной комбинацией (флутиказон 50 мкг. + сальметерол 25 мкг. и будесонид 80 мкг. + формотерол 4,5 мкг. в 12,72 % и в 3,63 % случаев соответственно).

Таблица 3.5 — Исходные препараты базисной терапии у пациентов с БА на момент включения в исследование

Препарат базисной терапии	Частота в общей группе детей с БА, n = 110, абс. / % от числа пациентов в группе
Отсутствие	16 / 14,54
Монтелукаст 4мг., 5мг.	22 / 20,00
Кромоглициевая кислота / недокромил натрия	2 / 1,81
Бекламетазона дипропионат (ДАИ) 50мкг., 100мкг.	59 / 53,63
Сальметерол 25мкг. / флутиказон 50 мкг. (ДАИ)	14 / 12,72
Будесонид 80 мкг. / формотерол 4,5 мкг. (ДПИ)	4 / 3,63

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100 % из-за получения двух препаратов с разным механизмом действия у части пациентов.

При включении в исследование у 53,63 % (n = 59) пациентов проведена коррекция получаемой базисной терапии в соответствии с рекомендациями согласительных документов: изменение получаемой дозы и кратности введения препарата, назначение альтернативного препарата в виде монотерапии, добавление к имеющейся базисной терапии препарата с другим механизмом действия, отмена препарата базисной терапии (GINA, 2015, 2020 гг.). Проведена коррекция в сторону увеличения объема получаемой терапии у 38 пациентов. Прежний объем терапии сохранился у 35 детей. Указанные группы пациентов составили группу детей с недостаточным контролем над течением БА. У 21 пациента уменьшен объем получаемой терапии, а у 16 отменен курс базисной терапии. Данные пациенты составили группу с контролируемым течением БА.

Частота применения разных препаратов базисной терапии после проведения коррекционных мероприятий, согласно нормативным документам, представлена в таблице 3.6.

При оценке техники проведения ингаляций было выявлено, что 10,9 % (n = 12) детей выполняли ее неправильно. Применение спейсера (оптичамбера) для доставки лекарственного средства при проведении ингаляции было нерегулярным у 21,81 % (n = 24) пациентов. Коррекция базисной терапии с целью достижения контроля БА была направлена на проведение ингаляционной терапии (изменение объема базисной терапии согласно тяжести течения и уровню контроля БА, применение спейсера (оптичамбера) для ДАИ, регуляции техники выполнения ингаляции ДАИ и ДПИ). Ревизия базисной терапии проводилась 1 раз в три месяца.

Таблица 3.6 — Препараты базисной терапии у пациентов с БА на момент включения после коррекции

Препарат базисной терапии	Частота в общей группе детей с БА, n = 110, абс. / % от общего числа пациентов
Отсутствие	16 / 14,54
Монтелукаст 4 мг., 5 мг.	30 / 27,27, из них 11 / 10,00 – монотерапия
Кромоглициевая кислота / недокромил натрия	0 / 0,00
Бекламетазона дипропионат (ДАИ) 50 мкг., 100 мкг.	57 / 51,81
Сальметерол 25 мкг. / флутиказон 50 мкг. (ДАИ)	21 / 19,09
Будесонид 80 мкг. / формотерол 4,5 мкг. (ДПИ)	5 / 4,54

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100 % из-за получения двух препаратов с разным механизмом действия у части пациентов.

Возникновение обострений БА провоцируют различные специфические и неспецифические раздражители. РРИ — приоритетный триггер обострений БА в обеих группах; по частоте встречаемости далее следуют физическая нагрузка (n = 84; 76,36 %), из них 20 пациентов — с контролируемым течением БА (23,80 %) и 64 — с недостаточным контролем БА (76,19 %), вдыхание холодного воздуха (n = 81; 73,63 %), из них 19 детей — с контролируемой БА (23,45 %) и 62 ребенка — с

недостаточным контролем БА (76,54 %) (таблица 3.7). В группе пациентов с недостаточным контролем БА достоверно чаще регистрируется наличие двух и более провокаторов обострений заболевания (83,56 %). В группе с контролируемым течением заболевания достоверно чаще регистрируется наличие у пациентов одного триггера (64,86 %).

Следует отметить, что шанс возникновения обострения БА достоверно возрастает при воздействии следующих триггеров: РРИ (OR 8, 283 (95 % ДИ: 1,626–42,210)), физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности (OR 6,044 (95 % ДИ: 2,335–15, 649)), воздействие холодного воздуха (OR 5,340 (95 % ДИ: 2,151–13,256)) (таблица 3.7).

Таблица 3.7 — Провокаторы обострения БА при различных уровнях контроля заболевания

Провоцирующие факторы	Частота встречаемости		
	Контролируемое течение БА, n = 37; абс. / % от общего числа пациентов в группе	Недостаточный контроль БА, n = 73; абс. / % от общего числа пациентов в группе	OR обострения БА (95 % ДИ), p значение
РРИ	30* / 81,01	71* / 97,28	8,283 (1,626-42,21), p < 0,05
Контакт с животными	14* / 37,83	30* / 41,09	1,146 (0,509-2,581), p > 0,05
Воздействие пылицы	22 / 59,45	30 / 41,09	1,467 (0,213-1,062), p > 0,05
Физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности	20 / 54,05	64* / 87,97	6,044 (2,335-15,649), p < 0,05
Эмоциональная нагрузка	4 / 10,81	11* / 15,06	1,464 (0,432–4,957), p > 0,05
Воздействие холодного воздуха	19 / 51,35	62* / 84,93	5,340 (2,151-13,256), p < 0,05
Изменение погодных условий	4 / 10,81	10 / 13,69	1,310 (0,381-4,497), p > 0,05

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

Проведен расчет многовариантной логистической регрессии недостаточного контроля БА у наблюдаемой когорты пациентов. Наиболее значимые факторы указаны в таблице 3.8.

Таблица 3.8 — Многовариантная логистическая регрессия формирования недостаточного контроля БА у наблюдаемой когорты пациентов дошкольного возраста

Независимые переменные	OR	95 % ДИ		Значимость p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Наличие реакции на два и более триггера	9,788	3,507	27,319	p < 0,05
Наличие поливалентной сенсibilизации	2,967	1,302	6,760	p < 0,05
Наличие двух и более фоновых аллергического заболевания	20,432	7,428	56,202	p < 0,05
Наличие низкого ИР	12,600	4,319	36,759	p < 0,05

Недостаточный контроль БА сопровождался поливалентной сенсibilизацией (OR = 2,967 (95 % ДИ: 1,302–6,760; p < 0,05)); наличием двух и более фоновых аллергических заболеваний (OR = 20,432 (95 % ДИ: 7,428–56,202; p < 0,05)), одновременной чувствительностью к двум и более триггерам (OR = 9,788 (95 % ДИ: 3,507–27,319; p < 0,05)) и низким ИР к ОРИ (OR 12,600 (95 % ДИ: 4,319–36,759)).

Контролируемое течение БА сопровождалось монокомпонентной сенсibilизацией (OR = 25,108 (95 % ДИ: 8,098–77,845; p < 0,05)), одним фоновым аллергическим заболеванием (OR = 20,432 (95 % ДИ: 7,432–56,202); p < 0,05)), чувствительностью к одному триггеру (OR = 10,406 (95 % ДИ: 4,101–26,400); p < 0,05)).

Среди триггеров обострения БА имеют приоритетное значение эпизоды РРИ (OR = 8,283 (95 % ДИ: 1,626–42,21); p < 0,05)), физическая нагрузка (OR = 6,044 (95 % ДИ: 2,335–15,649); p < 0,05)) и воздействие холодного воздуха (OR = 5,340 (95 % ДИ: 2,151–13,256); p < 0,05)). Значительный размах доверительного интервала мы связываем с ограниченным размером выборки.

3.2 Характеристика стартовых показателей функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях дыхательных путей

Исследование ФВД является неотъемлемым методом контроля течения БА. В данном исследовании ФВД оценивалась методами СГ, ПФМ и КБФГ. По данным согласительных документов, в настоящее время наибольшее признание получили следующие показатели оценки проходимости бронхов: $ОФВ_1$, ФЖЕЛ, $ПСВ_{25\%-75\%}$, а также модификация индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). Эти показатели зависят от природы бронхиальной обструкции, напрямую связанной с величиной просвета дыхательных путей и эластическими свойствами альвеол. Согласно результатам исследования, достоверных различий в показателях ФВД, оцененных разными методами (ПСВ, СГ), между пациентами с легкой и среднетяжелой БА не обнаружено. Однако в группе детей с достаточным уровнем контроля течения заболевания медиана $ПСВ_{75\%}$ и $ОФВ_1$ достоверно больше, чем в группе детей с неконтролируемым процессом. Частота положительной реакции на проведение бронхолитического теста при СГ в группе пациентов с неконтролируемым течением заболевания достоверно выше, чем при достаточном уровне контроля БА (таблица 3.9).

Наиболее показательные значения суточной лабильности бронхов получены при рандомизации пациентов с БА в зависимости от уровня контроля заболевания. Так, в группе детей с недостаточным уровнем контроля над течением заболевания достоверно чаще определялось повышение суточной вариабельности ПСВ (79,03 % пациентов), чем в группе детей с контролируемым течением БА (32,14 %); $p < 0,05$ (таблица 3.10). Медиана суточной вариабельности ПСВ в группе детей с недостаточным контролем БА больше, чем в сравниваемой группе (25,0 (16,5; 30,0) против 10,5 (7,5; 10,0) % соответственно; $p < 0,05$).

Таблица 3.9 — Медианы основных показателей функции внешнего дыхания по данным компьютерной спирографии в сравниваемых группах при разной степени контроля течения БА

Основные показатели СГ,	Группы пациентов		
	Общая группа пациентов, n = 90 Me (LQ; UQ)	Контролируемая БА, n = 28 Me (LQ; UQ)	Недостаточный контроль БА, n = 62 Me (LQ; UQ)
ФЖЕЛ, % от должного	85,0 (80,0; 91,0)	90,0 (85,0; 94,0)	82,0 (78,0; 88,0)
ФЖЕЛ, л.	0,83 (0,45; 1,42)	0,89 (0,47; 1,45)	0,80 (0,42; 1,36)
ОФВ ₁ , % от должного	80,0 (70,0; 92,0)	90,0 (85,0; 98,0)*	68,0 (64,0; 80,0)*
ОФВ ₁ , л.	0,76 (0,37; 1,25)	0,85 (0,45; 1,33)*	0,64 (0,34; 1,10)*
ПСВ _{25%} , % от должного	83,0 (64,0; 4,0)	85,0 (65,0; 98,0)	82,0 (59,0; 82,0)
ПСВ _{25%} , %, л./с.	1,50 (0,77; 2,35)	1,53 (0,78; 2,45)	1,47 (0,71; 2,05)
ПСВ _{50%} , % от должного	80,0 (58,0; 90,0)	82,0 (68,0; 94,0)	74,0 (58,0; 84,0)
ПСВ _{50%} , л./с.	1,12 (0,63; 1,71)	1,14 (0,75; 1,79)	1,04 (0,64; 1,60)
ПСВ _{75%} , % от должного	74,0 (58,0; 86,0)	85,0 (65,0; 98,0)*	54,0 (48,0; 60,0)*
ПСВ _{75%} , л./с.	0,74 (0,35; 1,21)	0,85 (0,39; 1,37)*	0,54 (0,29; 0,88)*
Индекс Тиффно (модификация), %	84,00 (80,00; 90,05)	92,00 (9,00; 86,00)	78,00 (68,05; 82,05)
Положительный тест с бронхолитиком, абс.	44	4*	40*

Примечание: * — статистическая значимость результатов между пациентами с контролируемым течением БА и пациентами с недостаточным контролем БА; $p < 0,05$.

Таблица 3.10 — Наличие суточной вариабельности пиковой скорости выдоха у детей с бронхиальной астмой

Варианты течения БА	Наличие суточной вариабельности ПСВ			
	До 20 %		Более 20 %	
	Абс.	% от числа пациентов в группе	Абс.	% от числа пациентов в группе
Общая группа пациентов, n = 90	32	35,55	58	64,44
Легкое течение БА, n = 63	21	33,33	42	66,66
Среднетяжелое течение БА, n = 27	11	40,74	16	59,25
Контролируемая БА, n = 28	19	67,85	9	32,14
Недостаточный контроль БА, n = 62	13	20,96	49	79,03

Оценка ФВД методом КБФГ проведена у 22,22 % детей ($n = 20$). Недостаточный контроль над течением БА имели 9 (45,0 %) пациентов, а 11 (55,0 %) — достаточный. Параметры АКРД в высокочастотном диапазоне у пациентов были достоверно выше, чем соответствующие опорные показатели здоровых детей, что свидетельствует о нарушении проходимости в нижних дыхательных путях ($p < 0,05$). Дополнительно у всех детей с БА отмечалась тенденция к увеличению АКРД во всех частотных диапазонах, так как нарушение проходимости нижних дыхательных путей редко бывает изолированным. Достоверных различий между пациентами указанных групп по медианам основных показателей АКРД обнаружено не было ($p < 0,05$) (таблица 3.11).

При визуальной оценке бронхофонограмм всех пациентов в высокочастотном акустическом диапазоне было выявлено много высокоамплитудных колебаний, что дополнительно свидетельствует о наличии нарушения проходимости в нижних дыхательных путях. Полученные результаты были расценены нами как следствие изменений аэродинамики нижних дыхательных путей, сохраняющихся в межприступный период БА.

Таблица 3.11 — Медианы стартовых показателей акустической работы дыхания у детей с бронхиальной астмой с разным уровнем контроля заболевания (МкДж)

Показатель, МкДж	Контролируемая БА, $n = 11$ Me (LQ; UQ)	Недостаточный контроль БА, $n = 9$ Me (LQ; UQ)	Значимость (p)
A1	4,9 (3,3; 7,0)	5,2 (3,5; 7,3)	$p > 0,05$
A2	0,80 (0,65; 1,0)	0,95 (0,8; 1,2)	$p > 0,05$
A3	0,06 (0,05; 0,07)*	0,08 (0,05; 0,095)*	$p^* < 0,05$ $p > 0,05$

Примечание: p^* — статистическая значимость между показателями АКРД пациентов, включенных в исследование, и опорными показателями здоровых детей [148]; p — статистическая значимость показателей АКРД между сравниваемыми группами.

Таким образом, с целью лучшего мониторинга аэродинамики дыхательных путей нами были использованы возможности трех методик оценки ФВД: СГ, ПФМ, КБФГ. Недостаточный контроль течения БА отражался в уменьшении медиана ПСВ_{75%} и ОФВ₁, большей частотой регистрации положительной реакции при проведении бронхолитического теста с КДБА, достоверно более высокой медианой суточной variability ПСВ, тенденцией к увеличению параметров АКРД в высокочастотном диапазоне.

3.3 Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях дыхательных путей

Недостаточный контроль БА по показателям иммунограммы сопровождался снижением количества Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺ (0,7 (0,5-1,1)) × 10⁹/л. и ИРИ CD4⁺ / CD8⁺ (0,7 (0,6-0,8)), повышением уровня IgE (220,0 (120,0-408,0)) МЕ/мл., IgM (1,3 (1,1-1,4)) г./л. и эозинофилов (0,65 (0,59-0,77)) × 10⁹/л. в сравнении со здоровыми детьми: CD4⁺ (0,90-1,50)) × 10⁹/л., CD4⁺ / CD8⁺ (1,25 (1,2-1,3)), IgE (0,00-52,0) МЕ/мл., IgM (0,47-1,33) г./л., эозинофилы (0,32 (0,25-0,44) × 10⁹/л.) и с группой детей, имеющих контролируемое течение заболевания: CD4⁺ (1,3 (0,8-1,5)) × 10⁹/л., CD4⁺ / CD8⁺ (1,1-1,3), IgE (90,0 (22,0-240,0)) МЕ/мл. и IgM (1,0 (0,9-1,1)) г./л., эозинофилы (0,52 (0,45-0,65)) × 10⁹/л. (таблица 3.12).

Применение индивидуализированного подхода по методу А.М. Земского для интерпретации особенностей иммунного статуса позволило дополнительно выявить у пациентов с недостаточным контролем БА следующие особенности: снижение медианы уровня CD3⁺ / INFγ (ст), Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺, НСТ (ст), sIgA 2-й и 3-й степени выраженности и активацию по следующим параметрам: CD3⁺ / IL-4 (ст), IgM, IgE, эозинофилов 2-й и 3-й степени выраженности (p < 0,05) (таблица 3.13).

Формула иммунных расстройств имела вид:

$$CD3^+ / IL4(st)_{2,3}^+ \cdot IgM_{2,3}^+ \cdot IgE_{2,3}^+ \cdot Эоз_{2,3}^+ \cdot CD3^+ / INF\gamma(cm)_{2,3}^- \cdot CD4_{+2}^- \cdot HCT(cm)_{2,3}^- \cdot sIgA_{2,3}^- \quad (4)$$

Данные частотного анализа выявили высокий процент детей с повышенным уровнем медианы IgE (79,05 %), IgM (63,12 %), CD3⁺ / IL-4 (ст) (52,13 %), эозинофилов (60,32 %) и сниженным значением медианы CD4⁺-лимфоцитов (65,82 %), CD3⁺ / IFN γ (ст) (47,94 %), НСТ (ст) (65,72 %).

Пациенты с контролируемым течением БА дополнительно имели снижение медианы уровня CD3⁺ / IL-4 (ст), CD4⁺-лимфоцитов, CD3⁺ / IFN γ (ст) и повышение медианы уровня эозинофилов, IgM — 2-ой и 3-ей степени выраженности ($p < 0,05$) (таблица 3.13).

Формула иммунных расстройств имела вид:

$$CD3^+ / IL4(ст)_3^- CD3^+ / INF\gamma(ст)_2^- CD4^+_{2^-} Эоз^+_{2^-} IgM^+_{2^-} . \quad (5)$$

Данные частотного анализа установили высокий процент детей со сниженным уровнем медианы CD3⁺ / IL4(ст)₃⁻ (76,61 %). Некоторые пациенты имели снижение медианы показателя CD3⁺ / IFN γ (ст) (24,35 %), CD4⁺-лимфоцитов (29,72 %) и повышение IgM (27,71 %), эозинофилов (29,34 %) (таблица 3.13).

Особенность результатов расчета ИРИ заключалась в следующих моментах: пациенты с недостаточным контролем над течением БА имели более низкую медиану показателя отношения CD4⁺ / CD8⁺ — $0,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), (CD3⁺ / IL-2 (ст)) / (CD3⁺ / IL-4 (ст)) — $26,0 \pm 4,0$ ($p < 0,05$) и более высокую медиану показателя отношения (CD3⁺ / IL-4 (ст)) / (CD3⁺ / IFN γ (ст)) — $0,08 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующими медианами показателей пациентов с контролируемым течением БА: CD4⁺ / CD8⁺ — $1,5 \pm 0,2$, (CD3⁺ / IL-2 (ст)) / (CD3⁺ / IL-4 (ст)) — $37,0 \pm 5,0$, (CD3⁺ / IL-4 (ст)) / (CD3⁺ / IFN γ (ст)) — $0,05 \pm 0,007$. Полученные данные дополнительно свидетельствуют о преобладании Th2-реакций иммунного ответа у детей с недостаточным контролем БА.

Высокий уровень медианы IgE и CD3⁺ / IL-4, эозинофилов, резкое снижение медианы CD3⁺ / IFN γ (ст) и Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺, низкая медиана ИРИ CD4⁺ / CD8⁺ и (CD3⁺ / IL-2 (ст)) / (CD3⁺ / IL-4 (ст)) и высокая медиана ИРИ (CD3⁺ / IL-4 (ст)) / (CD3⁺ / IFN γ (ст)) указывают на реактивный тип иммунной

реакции и активацию провоспалительных цитокинов у пациентов с недостаточным контролем над течением БА, отражающих преобладание субпопуляции Th2-лимфоцитов.

Снижение медианы $CD3^+ / IL-4$ (ст), более высокая медиана ИРИ $CD4^+ / CD8^+$ и $(CD3^+ / IL-2$ (ст)) / $(CD3^+ / IL-4$ (ст)) и низкая медиана ИРИ $(CD3^+ / IL-4$ (ст)) / $(CD3^+ / INF\gamma$ (ст)) указывают на активизацию Th1-пути реализации иммунного ответа у детей с контролируемым течением БА. Треть пациентов данной группы имели повышенный уровень эозинофилов, что объясняется аллергической природой заболевания.

У части пациентов вне зависимости от уровня контроля БА была выявлена гиперпродукция IgM, снижение $CD3^+ / INF\gamma$ (ст), что может свидетельствовать о частых эпизодах рекуррентных заболеваний.

Таблица 3.13 — ФРИС у детей с БА в зависимости от уровня контроля заболевания

Группа пациентов с контролируемой БА, n = 28	Группа пациентов с недостаточным контролем БА, n = 62
$CD3^+ / IL4(cm)_3^{+0,00\%}$ *	$CD3^+ / IL4(cm)_3^{+52,13\%}$ *
$CD3^+ / IL4(cm)_3^{-76,61\%}$ *	$CD3^+ / IL4(cm)_3^{-13,21\%}$ *
$CD4^+$ -лимфоциты ₂ ^{-29,72%}	$CD4^+$ -лимфоциты _{2;3} ^{-65,82%}
$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-24,35\%}$ *	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_{2;3}^{-47,94\%}$ *
$IgE_{2;3}^{+0,00\%}$ *	$IgE_{2;3}^{+77,05\%}$ *
$IgM_2^{+27,71\%}$ *	$IgM_{2;3}^{+63,12\%}$ *
НСТ(ст) _{2;3} ^{-0,0%} *	НСТ(ст) _{2;3} ^{-65,72%} *
$S IgA_2^{-0,00\%}$ *	$S IgA_2^{-21,12\%}$ *
Эозинофилы _{2;3} ^{+29,34%} *	Эозинофилы _{2;3} ^{+60,32%} *

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей дошкольного возраста с БА особенность иммунитета выражается в относительной незрелости фагоцитарного звена, сниженной возможности к продукции интерферонов, в частности $CD3^+ / INF\gamma$ (ст), и измененной продукцией некоторых интерлейкинов,

в частности, $CD3^+ / IL-4$ (ст). При составлении ФРИС определены различия, характеризующие уровень контроля БА. Недостаточный контроль БА у детей дошкольного возраста сопровождался дисбалансом ИКК, в том числе содержащих эндоплазматические цитокины, а именно высоким уровнем клеток, содержащих провоспалительные цитокины, что способствует формированию иммунных реакций по Th2-типу. В пользу этого высокая медиана уровня $CD3^+ / IL-4$ (ст), IgE, IgM на фоне снижения медианы $CD3^+ / INF\gamma$ (ст), $CD4^+$ -лимфоцитов, НСТ (ст). Отмечались соответствующие достоверные изменения в уровне ИРИ. В данной группе детей дополнительно у 21,12 % было снижение уровня sIgA второй степени выраженности, что свидетельствует о недостаточности местного иммунного ответа. Напротив, в группе детей с достаточным уровнем контроля БА определяются особенности иммунной системы, характеризующие активацию реакций Th1-типа.

Таблица 3.12 — Показатели иммунного статуса у детей с бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля БА

Показатель	Контролируемое течение БА, n = 28	Недостаточный контроль БА, n = 62	Здоровые [107].
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)
IgA, г./л.	0,8 (0,4; 1,0)	0,7 (0,2; 0,9)	0,25-1,01
IgM, г./л.	1,0 (0,9; 1,1)*/**	1,3 (1,1; 1,4)*/**	0,47-1,3
IgG, г./л.	6,7 (4,5; 10,0)	7,5 (6,5; 11,8)	5,39-11,73
IgE, МЕ/мл.	90,0 (22,0; 240,0)*/**	220,0 (120,0; 408,0)*/**	0,00-52,00*
ЦИК, ед.	35,0 (22,0; 45,0)	45,0 (30,0; 51,0)	21,95-81,75
CD19 ⁺ -,CD20 ⁺ -лимфоциты, × 10 ⁹ /л.	0,55 (0,45; 0,69)	0,6 (0,5; 0,7)	0,30-0,70
Тлимфоциты CD3 ⁺ , × 10 ⁹ /л.	1,9 (1,0; 2,3)	2,1 (1,4; 2,6)	1,93-3,07
Тлимфоциты (хелперы) CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л.	1,3 (0,8; 1,5)*/**	0,7 (0,5; 1,1)*/**	0,90-1,50
Тлимфоциты (цитотоксические) CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л.	0,9 (0,7; 1,1)	0,6 (0,5; 0,7)	0,70-1,10
НК-клетки, × 10 ⁹ /л.	0,3 (0,25; 0,45)	0,32 (0,27; 0,48)	0,13-0,47
ТНК, %	3,4 (2,1; 7,0)	3,6 (2,5; 7,2)	0,00-6,00
CD3 ⁺ / IL2 (сг), × 10 ⁹ / л.	0,37 (0,35; 0,40)	0,34 (0,3; 0,39)	0,37 (0,41; 0,33)
CD3 ⁺ / IL2 (сп), × 10 ⁹ / л.	0,01 (0,008; 0,013)	0,01(0,007; 0,013)	0,01 (0,008; 0,012)
CD3 ⁺ / IL4 (сг), × 10 ⁹ / л.	0,01 (0,008; 0,011)	0,011(0,01; 0,013)	0,01 (0,008; 0,012)
CD3 ⁺ / IL4 (сп), × 10 ⁹ / л.	0,001 (0,001; 0,0012)	0,001(0,001; 0,0012)	0,001 (0,00; 0,002)
CD3 ⁺ / INFγ (сг), × 10 ⁹ / л.	0,18 (0,15; 0,23)	0,16 (0,12; 0,21)	0,18 (0,16; 0,2)
CD3 ⁺ / INFγ (сп), × 10 ⁹ / л.	0,006 (0,005; 0,007)	0,006 (0,005; 0,007)	0,006 (0,005; 0,007)
НСТ(сп), %	5,5 (3,8; 11,0)	5,0 (3,5; 10,0)	7,83-25,5
НСТ(сг), %	23,0 (12,0; 34,0)	16,0 (7,0; 26,0)	24,00-80,00
АктивностьФагоцитоза(моноциты), × 10 ⁹ /л.	0,32 (0,27; 0,4)	0,28 (0,25; 0,38)	0,17-0,25
АктивностьФагоцитоза(нейтрофилы), × 10 ⁹ /л.	3,4 (2,9; 4,3)	3,3 (2,8; 4,0)	3,09-3,95
sIgA, МЕ/мл.	220,0 (180,0; 260,0)	180,0 (119,0; 240,0)	210,0 (185,0; 235,0)

Глава 4.**КЛИНИКА РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ,
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ
И ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
ПРЕПАРАТА С ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА
ОСНОВЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИ ОБРАБОТАННЫХ АФФИННО
ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К CD4⁺-РЕЦЕПТОРУ,
ИНТЕРФЕРОНУ ГАММА И ГИСТАМИНУ В ВЫСОКИХ
РАЗВЕДЕНИЯХ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

В настоящее время у детей дошкольного возраста наиболее частым триггером обострения БА является РРИ. Поэтому совершенствование профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на стабилизацию течения БА, остается актуальной проблемой в педиатрии, несмотря на большой объем современной информации по данному вопросу. Роль иммунной системы в патогенезе БА неоспорима. Полученные нами данные подтверждают, что при БА особенность иммунного статуса выражается в сниженной возможности продукции Т-лимфоцитов с фенотипом CD4⁺, интерферонов, в частности, CD3⁺ / INF γ (ст), повышении некоторых интерлейкинов (CD3⁺ / IL-4 (ст)) и иммуноглобулинов (IgE). Выявленные изменения демонстрируют реактивный тип иммунной реакции и активацию провоспалительных цитокинов у пациентов с БА, отражающих преобладание субпопуляции Th2-лимфоцитов. Достоверно чаще вышеперечисленные особенности регистрируются у детей с недостаточным уровнем контроля заболевания.

В связи отклонениями в иммунном статусе, выявленными при БА у детей с РРИ, особенно при недостаточном контроле заболевания, с целью профилактики и лечения ОРВИ использован препарат комплексного действия (таблетки для рассасывания, производитель — ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ЛСР-00732/290710). Исследуемый препарат назначался в режиме профилактической схемы в течение 4 мес. непрерывного приема (1 таблетка в день) с

трансформацией режима его дозирования на лечебную схему в течение 5 дней при возникновении эпизода ОРВИ. Лечебная схема приема: 1-ый день лечения принимают 8 таблеток, из них по 1 табл. каждые 30 минут в первые два часа (всего 5 таблеток за 2 часа), затем в течение этого же дня принимают по 1 таблетке 3 раза через равные промежутки времени; 2-5-й день — по 1 таблетке три раза в сутки; профилактическая схема — 1 таблетка ежедневно в течение запланированного времени.

Исследуемый препарат оказывает комплексное действие на иммунную систему:

1. Антитела к интерферону гамма повышают экспрессию $INF\gamma$, а также сопряженных с ними ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10); улучшают лиганд-рецепторное взаимодействие ИФН, восстанавливают цитокиновый статус; нормализуют концентрацию и функциональную активность естественных антител к $INF\gamma$, являющихся важным фактором естественной противовирусной толерантности организма; стимулируют интерферон-зависимые биологические процессы: индукцию экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости I, II типов и F_c -рецепторов, активацию моноцитов, стимуляцию функциональной активности НК-клеток, регуляцию синтеза иммуноглобулинов. Таким образом, реализуется противовирусная активность препарата. Важно отметить, что $INF\gamma$ подавляет Th2-ответ, что способствует лучшему контролю инфекционно-аллергического воспалительного процесса в респираторной системе.

2. Антитела к $CD4^+$, вероятно, являясь аллостерическими модуляторами данного рецептора, регулируют функциональную активность $CD4^+$ -рецептора, что приводит к повышению функциональной активности $CD4^+$ -лимфоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса $CD4^+ / CD8^+$, а также субпопуляционного состава ИКК ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$).

3. Антитела к гистамину модифицируют гистамин-зависимую активацию периферических и центральных H_1 -рецепторов и таким образом снижают тонус гладкой мускулатуры бронхов, уменьшают проницаемость капилляров, что приводит к сокращению длительности и выраженности ринореи, отека слизистой оболочки носа, кашля и чихания, а также уменьшению выраженности

сопутствующих инфекционному процессу аллергических реакций за счет подавления высвобождения гистамина из тучных клеток и базофилов, продукции лейкотриенов, синтеза молекул адгезии, снижению хемотаксиса эозинофилов и агрегации тромбоцитов в реакциях на контакт с аллергеном.

Согласно инструкции, применение данного препарата приводит к переключению Th2- на Th1-путь реализации иммунного ответа с соответствующим спектром вырабатываемых цитокинов. Данный факт имеет большое значение в защите от эпизодов ОРВИ. Статистически доказана приоритетная значимость РПИ в возникновении обострения БА у детей дошкольного возраста. Применение исследуемого препарата может оказать позитивное влияние на контроль течения БА посредством уменьшения частоты вирусиндуцированных обострений.

На сегодняшний день достаточно много работ посвящено оценке эффективности применения препаратов с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину в высоких разведениях с длительностью профилактического курса от 1 до 3 мес. Однако эпидемиологический надзор за гриппом и ОРВИ на территории РФ регламентируется следующими нормативно-правовыми актами: Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31.03.2005 г. № 373 «О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями», Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 10.05.2007 г. № 144 «О создании Федерального научно-методического центра по референс-диагностике и изучению высоко патогенных штаммов вируса гриппа» [47; 133].

Согласно данным вышеперечисленных регламентирующих документов, календарный год можно разделить на три этапа: межэпидемиологический (март-август), предэпидемиологический (сентябрь–октябрь), эпидемиологический; а повышение эпидемиологического порога заболеваемости ОРВИ соответствует в среднем 4-м месяцам (ноябрь-февраль). Руководствуясь данным фактом, на этапе составления дизайна исследовательской работы было решено продлить

профилактический курс приема препарата и оценить эффективность предложенного подхода.

Согласно данным нашего исследования, клиническая эффективность применения исследуемого препарата оценивалась с позиции терапевтической и профилактической значимости. Для оценки профилактической эффективности препарата учитывали частоту и длительность ОРИ, частоту и тяжесть обострений БА, длительность благополучного периода — дни без обострений БА и ОРИ. Оценку профилактической эффективности препарата осуществляли согласно регламентированному стандарту условий и тестов, обеспечивающих достоверность и сопоставимость результатов в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005), идентичному правилам надлежащей клинической практики (GCP). Фиксировались выраженность и динамика симптомов ОРИ (катаральные симптомы, симптомы интоксикации), наличие физикальных изменений в легких, бактериальных осложнений с последующей необходимостью подключения антибактериальной терапии (по назначению врача). Оценка клинической эффективности приема препарата состояла в учете тяжести эпизодов ОРИ, необходимости подключения АБТ (см. главу 2).

Динамическое наблюдение в течение 4-х месяцев проводилось за 90 пациентами, включенными в исследование. Путем простой рандомизации (третье лицо) дети, включенные в исследование, первоначально были разделены на основную группу (50 детей, получающих исследуемый препарат) и группу сравнения (40 детей, не получающих исследуемый препарат). Формирование основной группы и группы сравнения осуществлялось согласно критериям включения и исключения у лиц, давших информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты получали препараты базисной терапии согласно тяжести и уровню контроля течения БА. Дополнительно дети основной группы принимали исследуемый препарат в профилактической дозировке, а при возникновении случая ОРИ — в лечебной дозировке с первых часов заболевания; группа сравнения препарат не получала.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проводилась оценка клинической и профилактической эффективности исследуемого препарата между сравниваемыми группами в течение первого месяца. По истечению 1 месяца часть пациентов основной группы ($n = 14$) планово завершила прием данного препарата. Далее при возникновении эпизода ОРВИ им, как и пациентам группы сравнения, проводилась симптоматическая терапия. Данные пациенты сформировали основную группу 2. Таким образом, спустя 1 мес. наблюдения, в исследовании участвовали три группы: основная группа 1 (продолжен прием исследуемого препарата в течение последующих трех месяцев; $n = 36$), основная группа 2 (прием исследуемого препарата только в течение первого месяца; $n = 14$), группа сравнения (не принимали исследуемый препарат и другие противовирусные препараты; $n = 40$). Длительность наблюдения составила 3 месяца. Плановые визиты к пациентам проводились ежемесячно.

Дополнительно ежемесячно оценивалась динамика ФВД с помощью ПФМ, СГ и КБФГ. После 1 месяца наблюдения проведена оценка динамики иммунологических параметров.

Полностью завершили протокол исследования 90 пациентов, их данные включены в окончательный статистический анализ материала. Сравнимые группы после применения критериев исключения были репрезентативны по уровню контроля и степени тяжести БА (см. гл. 5, табл. 5.10).

4.1 Клиника рекуррентных респираторных инфекций, динамика показателей внешнего дыхания при применении препарата на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, интерферону гамма и гистамину в высоких разведениях у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой в течение первого этапа наблюдения

Информация о частоте и тяжести эпизодов РРИ за первый месяц наблюдения представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 — Частота и тяжесть эпизодов рекуррентной респираторной инфекции по итогам первого месяца

Показатель	Группы детей				Уровень значимости различий частот в группах (p)
	Группа основная		Группа сравнения		
	n = 50	% от общего количества эпизодов РРИ в группе	n = 40	% от общего количества эпизодов РРИ в группе	
Легкая тяжесть ОРИ	8	42,10	7	20,50	p = 0,1
Среднетяжелая ОРИ	8	42,10	18	52,90	p = 0,1
Тяжелая ОРИ	3	15,70	9	26,40	p = 0,1
Всего эпизодов ОРИ в группе	19	-	34	-	p = 0,08

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

За первый месяц наблюдения пациенты основной группы достоверно реже пациентов группы сравнения болели респираторными инфекциями: 19 (38,00 %) против 34 (85,00 %) ($p = 0,0004$). Причем в основной группе преобладали легкие формы заболевания: 42,10 % против 20,50 % в группе сравнения ($p = 0,1$) (таблица 4.1). У детей в основной группе отсутствовали повторные эпизоды ОРИ. В группе сравнения у троих детей зафиксированы повторные эпизоды респираторной инфекции. Среди детей, имеющих внутрисемейный контакт с болеющими острой инфекцией дыхательных путей (ОИДП), в основной группе из 21 ребенка (42,00 % от общего числа детей в данной группе) заболело 2 (9,52 % от имеющих внутрисемейный контакт с болеющим ОРИ), в группе сравнения из 21 (52,50 % от общего числа детей в данной группе) ребенка заболело 17 (80,95 % от имеющих внутрисемейный контакт с болеющим ОРИ); ($p = 0,0000$). Среди эпизодов ОРИ регистрировались следующие нозологические формы (по классификации МКБ): острый назофарингит, острый фарингит неуточненный, острый этмоидальный синусит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый бронхит неуточненный, внебольничная пневмония без уточнения возбудителя. В 36,0 % случаев отмечалось сочетанное поражение верхних и нижних дыхательных путей. Проведение курса антибактериальной терапии (АБТ) в основной группе

потребовалось у 4 пациентов (8,0 %), в группе сравнения — у 11 детей (27,5 %) ($p = 0,01$). Назначение курса АБТ было продиктовано наличием клинических и/или лабораторных признаков бактериальной инфекции. Среди эпизодов бактериальной инфекции отмечены острый двусторонний / односторонний гнойный отит у 2 пациентов основной группы и 5 пациентов группы сравнения, острый этмоидальный синусит — у 1 пациента основной группы и 4 пациентов группы сравнения, внебольничная пневмония без уточнения возбудителя — у 1 пациента основной группы (S6) и 2 пациентов группы сравнения (S6 и S4).

У детей в основной группе в 26,31 % случаев РРИ сопровождались обострением БА, а в группе сравнения — 44,11 % случаев (таблица 4.2).

Таблица 4.2 — Доля детей с наличием клинического обострения БА на фоне острой респираторной инфекции за первый этап наблюдения

Группы	Общее количество детей / общее количество эпизодов ОРИ в группе	Количество детей с обострением БА, абс. / % от общего количества эпизодов ОРИ	Уровень значимости (p)
Основная	50 / 19*	5 / 26,31	p > 0,05
Сравнения	40 / 34*	15 / 44,11	

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

Таблица 4.3 — Продолжительность клинических симптомов рекуррентной респираторной инфекции

Группы пациентов	Продолжительность симптомов острой респираторной инфекции (дни) Me (LQ; UQ)				
	Повышение температуры тела	Другие симптомы интоксикации	Кашель	Хрипы в легких при обострении БА (аускультация)	Заболевание в целом
Основная группа, n = 50	1,7 (1,4; 3,5)**	2,5 (1,5; 4,0)**	6,0 (4,0; 7,0)	1,5 (1,0; 2,5)	5,1 (3,0; 8,5)*
Группа сравнения, n = 40	4,0 (2,8; 6,5)**	4,8 (3,5; 6,5)**	6,8 (5,0; 8,0)	1,9 (1,5; 3,0)	8,2 (4,0; 10,5)*

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,001$.

Продолжительность лихорадки и заболевания в целом у детей основной группы были достоверно короче, чем в группе сравнения: соответственно 1,7 (1,4; 3,5) дней против 4,0 (2,8; 6,5) дней ($p = 0,0001$) и 5,1 (3,0; 8,5) дня против 8,2 (4,0; 10,5) дней ($p = 0,01$). Симптомы интоксикации достоверно быстрее купировались у пациентов основной группы: 2,5 (1,5; 4,0) дней против 4,8 (3,5; 6,5) дней ($p = 0,01$). По длительности кашля и физикальных изменений в легких статистически значимых различий между двумя группами обнаружено не было: 6,0 (4,0; 7,0) дней против 6,8 (5,0; 8,0). В течение трех суток в основной группе наблюдалось купирование симптомов интоксикации в 89,46 % случаев ($n = 17$), в группе сравнения — в 35,44 % случаев ($n = 11$) ($p = 0,0005$). Продолжительность кашля у детей обеих групп мы связываем с наличием ГРДП на фоне БА. Нормализация температуры тела в основной группе происходила у 89,5 % детей в течение трех суток заболевания, причем в 21,10 % случаев — в течение первых суток ($p = 0,01$) (таблица 4.3).

Таблица 4.3 — Динамика нормализации температуры тела во время течения рекуррентной респираторной инфекции на первом этапе наблюдения

Группы пациентов	Количество пациентов с повышенной температурой тела, (абс. / %)		
	1 сутки	2 сутки	3 сутки
Основная группа, $n = 50$	15 / 8,91*	10 / 52,63*	2 / 10,54
Группа сравнения, $n = 40$	31 / 100,00*	31 / 100,00*	6 / 19,42

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$.

В основной группе отмечалось достоверное снижение доли детей с эпизодами РРИ при сопоставлении с группой сравнения. Пациенты основной группы имели достоверно меньшую суммарную тяжесть эпизодов РРИ, частоту обострений БА на фоне РРИ: в основной группе — 5 детей (26,3 % от общего количества эпизодов ОРИ; $p = 0,03$), в группе сравнения — 15 детей (48,3 % от общего количества эпизодов РРИ; $p = 0,03$).

Согласно полученным данным, определяется прямая корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и частотой обострений БА ($r_s = -0,701$ при $p = 0,001$) и обратная корреляционная зависимость

между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и уровнем контроля БА ($r_s = -0,634$ при $p = 0,05$). Данный факт может свидетельствовать о влиянии частоты и тяжести эпизодов ОРИ на течение БА.

В соответствии с задачами исследования проводилась оценка ФВД в динамике СГ, ПФМ и КБФГ. Ежедневный мониторинг ПСВ в вечернее и утреннее время позволил определить изменение медианы показателей ПСВ у пациентов за первый период наблюдения. Наблюдалось достоверное возрастание медианы показателей ПСВ в основной группе. Данный факт мы связываем с меньшим количеством и тяжестью эпизодов РРИ. При сравнении медиан итоговых показателей ПСВ отмечался больший их уровень в основной группе 1 в отличие от группы сравнения ($p = 0,01$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 — Динамика медианы показателей пиковой скорости выдоха в сравниваемых группах за первый период наблюдения

Группа	ПСВ в начале исследования (л./мин.). Me (LQ;UQ)	ПСВ через 1 мес. (л./мин.). Me (LQ;UQ)	Значимость (p)	Значимость (p)
Основная группа, n = 50	90,00 (70,00; 110,00)**	130,00 (100,00;190,00)*/**	p = 0,0000*	p = 0,01**
Группа сравнения, n = 40	100,00 (40,00; 120,00)	100,00 (80,00; 150,00)*/**	p = 0,0000*	

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

Статистически значимое улучшение ФВД в динамике по уровню проходимости мелких бронхов отмечалось в основной группе при проведении СГ с 62,00 (55,00; 70,50) до 88,00 (70,00; 94,00) %. Между группами сравнения при втором исследовании через 1 мес. определено статистически значимое различие по медиане ПСВ₇₅ % (в основной группе — 88,0 (70,0; 94,0) %, в группе сравнения — 52,0 (44,0; 64,0) % ($p < 0,05$)) и медиане ОФВ₁ (в основной группе — 90,00 (84,00; 98,00) %, в группе сравнения — 64,00 (57,00; 72,00) % ($p < 0,05$)). Медианы показателей ФЖЕЛ, ПСВ_{50%}, ПСВ_{25%} в основной группе имели тенденцию к

улучшению, в группе сравнения, напротив, была тенденция ухудшения медиан данных величин (таблица 4.5).

Таблица 4.5 — Динамика медианы основных показателей ФВД по данным СГ

Основные показатели спирометрии	Основная группа, n = 50, Me (LQ; UQ)	Группа сравнения, n = 40, Me (LQ; UQ)
ФЖЕЛ № 1, л.	0,86 (0,42; 1,53)	0,80 (0,39; 1,40)
ФЖЕЛ № 1, % от должного значения	88,00 (75,50; 90,00)	82,00 (70,00; 90,00)
ФЖЕЛ № 2, л.	0,90 (0,49; 1,40)	0,76 (0,39; 1,40)
ФЖЕЛ № 2, % от должного значения	92,0 (87,00; 100,00)	78,0 (70,00; 90,00)
ОФВ ₁ № 1, л.	0,81 (0,40; 1,39)	0,77 (0,36; 1,36)
ОФВ ₁ № 1, % от должного значения	87,00 (77,00; 99,00)	82,50 (70,00; 97,00)
ОФВ ₁ № 2, л.	0,84 (0,44; 1,35) **	0,60 (0,30; 1,01) **
ОФВ ₁ № 2, % от должного значения	90,00 (84,00; 98,00)**	64,0 (57,00; 72,00)**
ПСВ _{25%} № 1, л./с.	0,75 (0,34; 1,36)	0,76 (0,38; 1,34)
ПСВ _{25%} № 1, % от должного значения	82,00 (59,00; 102,00)	83,00 (66,00; 100,50)
ПСВ _{25%} № 2, л./с.	0,78 (0,41; 1,49)	0,74 (0,41; 1,31)
ПСВ _{25%} № 2, % от должного значения	85,00 (70,00; 112,00)	80,0 (70,00; 98,00)
ПСВ _{50%} № 1, л./с.	1,09 (0,64; 1,76)	1,15 (0,69; 1,83)
ПСВ _{50%} № 1, % от должного значения	78,00 (58,50; 92,50)	82,00 (63,00; 96,50)
ПСВ _{50%} № 2, л./с.	1,18 (0,81; 1,86)	1,13 (0,78; 1,71)
ПСВ _{50%} № 2, % от должного значения	84,0 (74,00; 98,00)	81,00 (72,00; 90,00)
ПСВ _{75%} № 1, л./с.	0,62 (0,33; 0,99) *	0,44 (0,33; 0,99)
ПСВ _{75%} № 1, % от должного значения	62,00 (55,00; 70,50) *	44,00 (51,00; 64,50)
ПСВ _{75%} № 2, л./с.	0,88 (0,42; 1,33) */**	0,52 (0,26; 0,90) **
ПСВ _{75%} № 2, % от должного значения	88,00 (70,00; 94,0)*/**	52,00 (44,00; 64,00) **
Индекс Тиффно (модификация) № 1, %	82,00 (78,05; 91,00)	88,00 (77,05; 92,05)
Индекс Тиффно (модификация) № 2, %	94,00 (88,00; 98,05)	82,00 (63,05; 94,00)

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$.

Ежедневный мониторинг показателей ПСВ в утреннее и вечернее время продолжался во время эпизодов РРИ. При легком течении ОРИ в сравниваемых группах показатели ПСВ не менялись. Среднетяжелое течение ОРИ сопровождалось нарушением уровня ПСВ у пациентов основной группы — в 62,52 %, а в группе сравнения — в 83,34 % случаев. Тяжелая форма всегда сопровождалась отклонениями показателей ПСВ. Мониторинг ПСВ у пациентов обеих групп в период реконвалесценции ОРИ демонстрирует нормализацию или постепенное приближение показателей ПСВ к индивидуальной норме в течение 7 (5,5; 10,5) дней. У пациентов основной группы медиана времени (дни) нормализации уровня ПСВ оказалась достоверно меньше, чем в группе сравнения: 6,5 (5,5; 7,5) против 9,5 (8,5; 10,5) дней ($p = 0,05$). Полученные данные согласуются с данными современной литературы о сохраняющемся нарушении показателей ПСВ после клинического выздоровления от ОРИ [12; 68; 158].

При сравнении результатов оценки ФВД, полученных при БФГ и СГ, было выявлено, что показатели спирометрического обследования в данной группе не выходили за пределы нормы, в то время как показатели БФГ у всех пациентов достоверно отличались от нормативных величин. Оценка изменений показателей АКРД при проведении бронхолитического теста (исследование № 1) в 80 % ($n = 16$, где в основной группе $n = 9$, в группе сравнения $n = 7$) продемонстрировала у пациентов обеих групп снижение показателя A_3 относительно исходного значения на 15 % и более. Данные изменения были зарегистрированы у пациентов с недостаточным уровнем контроля течения БА. Необходимо отметить, что по результатам проведения СГ у этих пациентов положительного теста с бронхолитиком выявлено не было.

В итоге первого этапа наблюдения при проведении КБФГ (исследование № 2) в основной группе положительный тест с бронхолитиком не регистрировался (таблица 4.6). Результаты СГ у этих пациентов также не содержали факта наличия признака латентного бронхоспазма. Клинико-anamнестическая оценка уровня контроля БА посредством категориальных и ординарных критериев подтверждала достаточный контроль над течением заболевания. Напротив, в группе сравнения (исследование № 2) в 88,80 % ($n = 9$) случаев отмечалось наличие положительной

пробы с бронхолитиком. Метод СГ только у части этих пациентов регистрировал наличие данного изменения ($n = 3$; 33,3 % от числа пациентов с положительным тестом с бронхолитиком при проведении КБФГ). Данные анамнеза 9-ти пациентов группы сравнения подтверждали отсутствие контроля БА. Таким образом, проведение бронхолитического теста позволило зарегистрировать обратимость выявленных изменений — достоверное снижение значений АЗ относительно исходных значений, что свидетельствует о наличии нарушений аэродинамики в нижних дыхательных путях.

Метод КБФГ оказался более чувствительным при сопоставлении с СГ. Отличия преимущественно касались проходимости мелких бронхов и положительного теста с бронхолитиком. Полученные результаты были расценены как свидетельство скрытых изменений аэродинамики нижних дыхательных путей.

Показатель акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне (АЗ) имеет положительную корреляционную связь с таким клиническим параметром, как наличие обострения БА ($r = 0,74$; $p < 0,05$).

Таким образом, сочетанное применение разных методик (ПСВ, СГ, БФГ) для оценки ФВД дало возможность улучшить качество контроля состояния функциональной активности легких и выявлять скрытые изменения аэродинамики в дыхательных путях.

При анализе корреляционных взаимодействий между иммунологическими показателями и основными параметрами ФВД была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем IgE и наличием положительной пробы с бронхолитиком ($r_s = 0,56$ при $p = 0,0003$). Определена отрицательная корреляционная взаимосвязь между проходимостью мелких бронхов (ПСВ₇₅ % и АЗ) и уровнем CD3⁺ / TNF α (ст) ($r_s = -0,54$ при $p = 0,0003$ и $r_s = -0,54$ при $p = 0,03$); между уровнем ОФВ₁ и уровнем CD3⁺ / IL-4 (ст) ($r_s = -0,52$ при $p = 0,0002$). Получение данных корреляционных взаимосвязей предполагает влияние иммунного воспаления на показатели ФВД.

Таблица 4.6 — Медианы показателей АКРД у пациентов сравниваемых групп за первый этап наблюдения

Показатель	Основная группа, n = 11		Группа сравнения, n = 9		Значимость (p)
	Исследование № 1, МкДж	Исследование № 2, МкДж	Исследование № 1, МкДж	Исследование № 2, МкДж	
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	
A1	5,91 (5,11; 6,92)	4,12 (3,53; 4,92)	5,14 (4,23; 6,31)	5,13 (4,22; 5,92)	p* > 0,05 p** > 0,05 p# > 0,05
A2	0,91 (0,62; 1,22)	0,84 (0,53; 1,11)*	0,82 (0,73; 1,13)	1,44 (1,23; 1,74)*	p* < 0,05 p** > 0,05 p# > 0,05
A3	0,07 (0,05; 0,09) */**/#	0,03(0,02; 0,035) */**	0,08 (0,06; 0,09) **/#	0,12 (0,08; 1,40) **/#	p* < 0,001 p** < 0,05 p# < 0,05
K1	0,21 (0,15; 0,27)	0,18 (0,15; 0,29)	0,22 (0,19; 0,25)	0,21 (0,18; 0,28)	p > 0,05
K2	0,008 (0,006; 0,012)	0,007 (0,006; 0,009)*	0,007 (0,006; 0,008)**	0,009 (0,007; 0,012) */**	p* < 0,05 p** < 0,05
K3	0,21 (0,15; 0,22)	0,17 (0,14; 0,22)	0,22 (0,19; 0,25)	0,20 (0,19; 0,22)	p > 0,05

Примечание: * — статистическая достоверность при сравнении показателей между двумя группами; ** — статистическая достоверность при сравнении показателей внутри группы; # — статистическая достоверность при сравнении с опорными показателями условно здоровых детей [149].

В основной группе, по сравнению с группой сравнения, медиана времени (дни) до нового эпизода ОРВИ оказалась значительно больше: 23,0 (15,0; 30,0) дня в основной группе, в группе сравнения — 10,0 (7,0; 18,0) дней (рисунок 4.1).

Таким образом, в основной группе пациентов отмечались следующие профилактические эффекты применения исследуемого препарата: 1) наличие достоверно меньшей доли пациентов с эпизодами ОРВИ (38,0 % против 85,0 % в группе сравнения; p = 0,0004); 2) наличие меньшей частоты обострений БА на

фоне РРИ (26,3 % от общего количества эпизодов ОРИ против 48,3 % от общего количества эпизодов РРИ в группе сравнения; $p < 0,05$); 3) наличие достоверно большей продолжительности благополучного периода (23,0 (15,0; 30,0) дня против 10,0 (7,0; 18,0) в группе сравнения; $p < 0,05$).

Клиническая эффективность применения препарата в основной группе подтверждалась следующими статистическими фактами: 1) наличие достоверно меньшей суммарной тяжести эпизодов РРИ (преобладание легких форм ОРИ у 42,1 % детей против 20,5 % в группе сравнения, $p = 0,1$); 2) наличие достоверно меньшей доли пациентов с необходимостью проведения курса АБТ (8,0 % пациентов против 27,5 % в группе сравнения; $p = 0,01$).

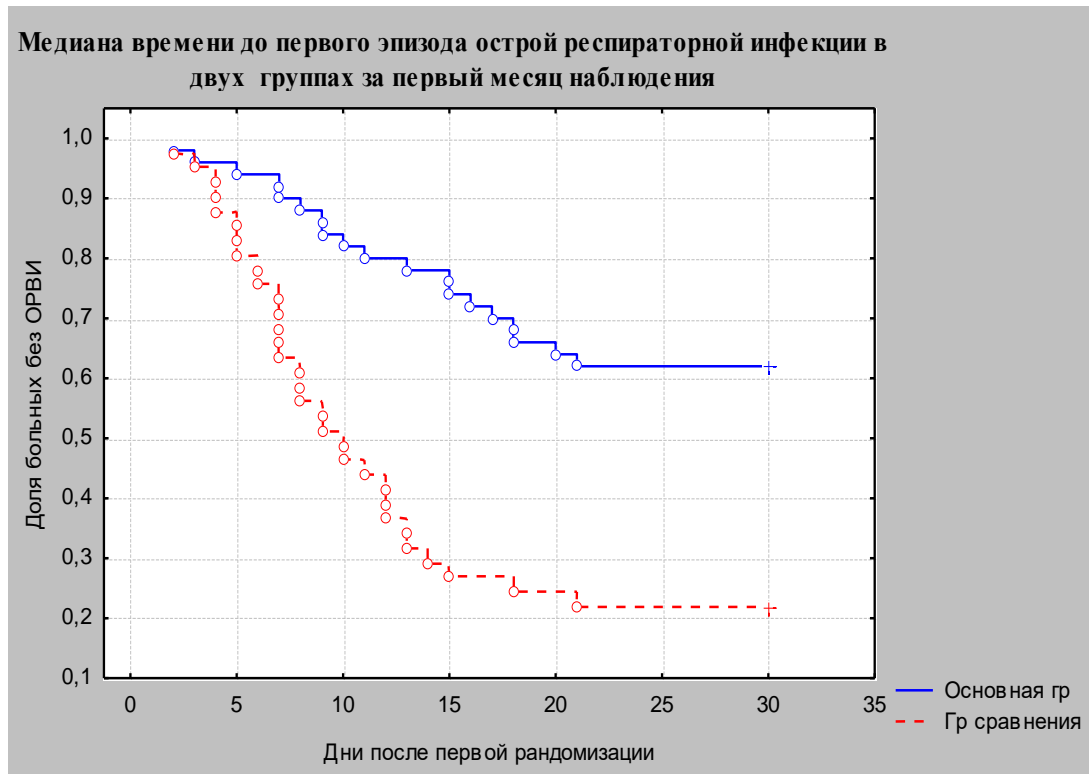


Рисунок 4.1 — Медиана времени до первого эпизода острой респираторной инфекции в сравниваемых группах за первый этап наблюдения

За счет снижения частоты и тяжести эпизодов ОРИ, частоты обострений БА у пациентов основной группы достоверно улучшались основные показатели спирометрии (регистрация более высоких показателей ПСВ_{75%} (88,0 (70,0; 94,0) %

в основной группе против (52,0 (44,0; 64,0) % в группе сравнения; $p < 0,05$) и ОФВ₁ (90 (84,0; 98,0) % в основной группе против 64,0 (57,0; 72,0) % в группе сравнения; $p < 0,05$), происходило возрастание медианы показателей ПСВ, уменьшение медианы количества дней, необходимых для нормализации уровня ПСВ после эпизода ОРИ (6,5 (5,5; 7,5) дня в основной группе против 9,5 (8,5; 10,5) дней в группе сравнения; $p = 0,05$).

4.2 Клиника рекуррентных респираторных инфекций, динамика показателей внешнего дыхания при применении препарата на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, интерферону гамма и гистамину в высоких разведениях у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой в течение второго этапа наблюдения

На следующем этапе наблюдение за пациентами осуществлялось в течение последующих 3-х месяцев. Согласно дизайну исследования, пациенты основной группы ($n = 50$) были рандомизированы на две подгруппы: основная группа 1 ($n = 36$), в которой продолжен профилактический прием исследуемого препарата дополнительно 3 месяца (общий курс составил 4 месяца), основная группа 2 ($n = 14$), где курс приема исследуемого препарата планомерно завершен (общий курс составил 1 месяц).

За второй этап исследования пациенты основной группы 1 имели достоверно меньшее количество эпизодов ОРИ, чем пациенты двух других групп ($p < 0,05$). В основной группе 1 отмечалось уменьшение доли детей с эпизодами РРИ в динамике (27,73 % за первый и второй месяц наблюдения и 19,43 % — за третий месяц наблюдения). В группе сравнения за 3 месяца у 90,23 % детей зафиксирован эпизод ОРИ. В основной группе 2 отмечалось увеличение количества детей с эпизодами РРИ на 2-м и 3-м месяцах наблюдения (таблица 4.7, 4.8). Среди эпизодов РРИ достоверно чаще регистрировалась топическая форма острого назофарингита (91,72 % — в основной группе 1, 52,54 % — в группе сравнения, 57,24 % — в основной группе 2).

Таблица 4.7 — Доля пациентов с наличием эпизодов ОРИ
за второй этап наблюдения

Группа	1 месяц абс. / %	2 месяц абс. / %	3 месяц абс. / %	Общая доля пациентов за 3 месяца, абс. / %
Основная группа 1, n = 36	10 / 27,74*	10 / 27,73 *	7 / 19,43*	26 / 72,22*
Основная группа 2, n = 14	6 / 42,84 **	8 / 57,12 **	8 / 57,14**	14 / 100,00**
Группа сравнения, n = 40	22 / 53,64 */**	20 / 48,73 */**	21 / 51,24 */**	37 / 90,23 */**

Примечание: * — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — статистическая достоверность при сравнении показателей между группой сравнения и основной группой 2, $p < 0,05$.

Таблица 4.8 — Частота эпизодов рекуррентной респираторной инфекции в
сравниваемых группах за второй этап наблюдения

Группа	Число детей	Из них заболело абс. / %	Число эпизодов ОРИ, абс. / %	Не заболело, абс. / %	Кратность эпизодов ОРИ у одного ребенка, абс. / %		
					1 раз	2 раза	3 раза
Основная группа 1, n = 36	36	26 / 72,72 */***	27	10 / 27,32 */***	25 / 96,1 */***	1 / 3,92 */***	—
Основная группа 2, n = 14	14	14 / 100,0	21	—	6 / 42,83	7 / 57,2	—
Группа сравнения n = 40	40	37 / 90,24	65	3 / 9,84	13 / 35,1	20 / 54,7	4 / 10,8

Примечание: * — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения, $p < 0,05$.

Таким образом, в течение второго периода наблюдения средняя кратность РРИ у одного ребенка в основной группе 1 была в два раза меньше, чем в группе сравнения (0,75 и 1,62 соответственно; $p < 0,05$). В основной группе 2 кратность ОРИ составляет 1,4 (таблица 4.7).

Пациенты основной группы 1 за второй период наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой формы в сравнении с пациентами группы сравнения ($p = 0,0002$ и $p = 0,0173$ соответственно) (таблица 4.9).

Таблица 4.9 — Медиана количества эпизодов рекуррентной респираторной инфекции разной степени тяжести в сравниваемых группах за второй этап наблюдения

Признак	Основная группа 1, n = 36	Основная группа 2, n = 14	Группа сравнения, n = 40	Значимость (p)	Множественные сравнения (p)
Количество эпизодов РРИ легкой степени тяжести за три месяца наблюдения, Ме (LQ; UQ)	0,61 (0,00; 1,00)	1,1 (0,00;3,00) ***	0,36 (0,00;1,00) ***	$p = 0,000$	$p^* = 0,2309$ $p^{**} = 0,2470$ $p^{***} = 0,0063$
Количество эпизодов РРИ средней степени тяжести за три месяца наблюдения, Ме (LQ; UQ)	0,13 (0,00;1,00)*	0,57 (0,002,00)	0,82 (0,00;2,00)*	$p = 0,001$	$p^* = 0,0002$ $p^{**} = 0,1561$ $p^{***} = 1,0000$
Количество тяжелой РРИ за три месяца наблюдения, Ме (LQ; UQ)	0,00	0,07 (0,00; 1,00)	0,36 (0,00;1,00)*	$p = 0,001$	$p^* = 0,0173$ $p^{**} = 1,0000$ $p^{***} = 0,3039$

Примечание: p^* — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения; p^{**} — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой; p^{***} — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения.

Пациенты основной группы 1 имели за истекший период наблюдения достоверно меньшую суммарную тяжесть эпизодов ОРИ в сравнении с пациентами двух других групп (таблица 4.10).

Таблица 4.10 — Сравнение медианы суммарной тяжести эпизодов острой респираторной инфекции в трех группах за второй этап наблюдения

Признак	Основная группа 1, n = 36	Основная группа 2, n = 14	Группа сравнения, n = 40	Значимость (p)	Множественные сравнения
Суммарная тяжесть эпизодов РРИ, Me (LQ; UQ)	3,0 (0,0; 3,0)*/**	6,5 (5,0; 11,0)**	11,0 (3,0; 17,0)*	p = 0,0000	p* = 0,0000 p** = 0,0039 p*** = 1,0000

Примечание: p* — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения; p** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2; p*** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения.

В группе сравнения отмечена достоверно большая частота эпизодов обострений БА на фоне течения ОРИ и без ОРИ, в отличие от основной группы 1 и основной группы 2 (таблица 4.11).

Согласно полученным данным определяется прямая корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и частотой обострений БА ($rs = -0,507$ при $p = 0,04$) и обратная корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и уровнем контроля БА ($rs = -0,432$ при $p = 0,03$). Данный факт может свидетельствовать о влиянии частоты и тяжести эпизодов РРИ на течение БА.

За второй период наблюдения проведение курса АБТ в основной группе 1 потребовалось у 4 пациентов (15,3 % от количества детей с эпизодами ОРИ), в основной группе 2 — у 4 пациентов (28,5 % от количества детей с эпизодами ОРИ), в группе сравнения — у 18 детей (48,6 % от количества детей с эпизодами ОРИ), причем у двоих из них была необходимость назначения второго курса АБТ.

Таблица 4.11 — Частота развития обострений бронхиальной астмы за второй этап наблюдения в сравниваемых группах

Количество эпизодов ОРИ	Основная группа 1, n = 36		Основная группа 2, n = 14		Группа сравнения, n = 40	
	Число пациентов/количество % от общего количества эпизодов ОРИ	Число пациентов/количес тв во обострений БА/% от общего количества обострений БА	Число пациентов/количество % от общего количества эпизодов ОРИ	Число пациентов/количество обострений БА/% от общего количества обострений БА	Число пациентов/количество % от общего количества эпизодов ОРИ	Число пациентов/количество обострений БА/% от общего количеств обострений БА
1 эпизод	25/25/ 92,62*	7/7/77,74	6/6/42,83	0	13/13/20,00*	4/4/10,04*
2 эпизода	1/2/7,42*/**	1/2/22,31	7/14/70,03*	1/2/40,00	20/40/61,53	15/30/37,54*
3 эпизода	—	—	—	1/3/60,0	4/12/18,6	3/9/7,53
Всего эпизодов	26/27*	8/9*	14/23***	2/5***	37/65*/***	22/43*/***

Примечание: * — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения; ** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2; *** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения.

Назначение курса АБТ было продиктовано наличием клинических и / или лабораторных признаков течения бактериальной инфекции. Среди эпизодов бактериальной инфекции отмечены: острый двусторонний / односторонний гнойный отит — у 2-х пациентов основной группы 1, у 8 — в группе сравнения и у 1 — в основной группе 2; острый этмоидит неуточненный — у 1 пациента основной группы 1, у 4 — в группе сравнения и у 1 — в основной группе 2; внебольничная пневмония неуточненная — у 1 пациента группы сравнения; характерные лабораторные изменения без видимых очагов бактериальной инфекции были у 6 пациентов группы сравнения и у 2 — в основной группе 2.

Ежедневный мониторинг ПСВ в вечернее и утреннее время на втором этапе наблюдения позволил выявить достоверное возрастание медианы показателей в основной группе 1 (таблица 4.12).

Таблица 4.12 — Динамика медианы показателей пиковой скорости выдоха в сравниваемых группах на втором этапе наблюдения

Группа пациентов	ПСВ № 1 (л./мин.). Me (LQ; UQ)	ПСВ № 2 (л./мин.). Me (LQ; UQ)	Значимость (p)
Основная группа 1, n = 36	155,00 (100,00; 200,00)	180,00 (150,00; 220,00)*	p* = 0,0000 p** = 0,8389
Основная группа 2, n = 14	120,00 (100,00; 160,00)	125,00 (100,00; 150,00)	p** = 0,624835
Группа сравнения, n = 40	100,00 (80,00; 150,00)	110,00 (70,00; 160,00)*	p** = 0,8389

Примечание: p* — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей между группами; p** — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы в динамике.

В основной группе 1 медиана уровня ПСВ стабильно возрастает в динамике за весь период наблюдения и ее средний показатель увеличивается практически в два раза. В основной группе 2 происходит значимое увеличение медианы показателей ПСВ за первый период наблюдения. В дальнейшем положительной динамики не наблюдается. В группе сравнения значимых изменений не наблюдается (рисунок 4.2).

Результаты проведения СГ у детей сравниваемых групп выявили достоверные отличия по значению ФЖЕЛ № 2, ОФВ₁ № 2 и ПСВ_{75%} № 2 между пациентами основной группы 1 и группой сравнения, и между пациентами основной группой 1 и основной группой 2. Из представленных данных следует, что в динамике в основной группе 2 произошло ухудшение показателей ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПСВ_{75%} за счет увеличения количества эпизодов РРИ за второй период наблюдения. Медиана показателей указанных параметров значимо улучшается в

динамике у пациентов основной группы 1 в отличие от двух других групп (таблица 4.13).

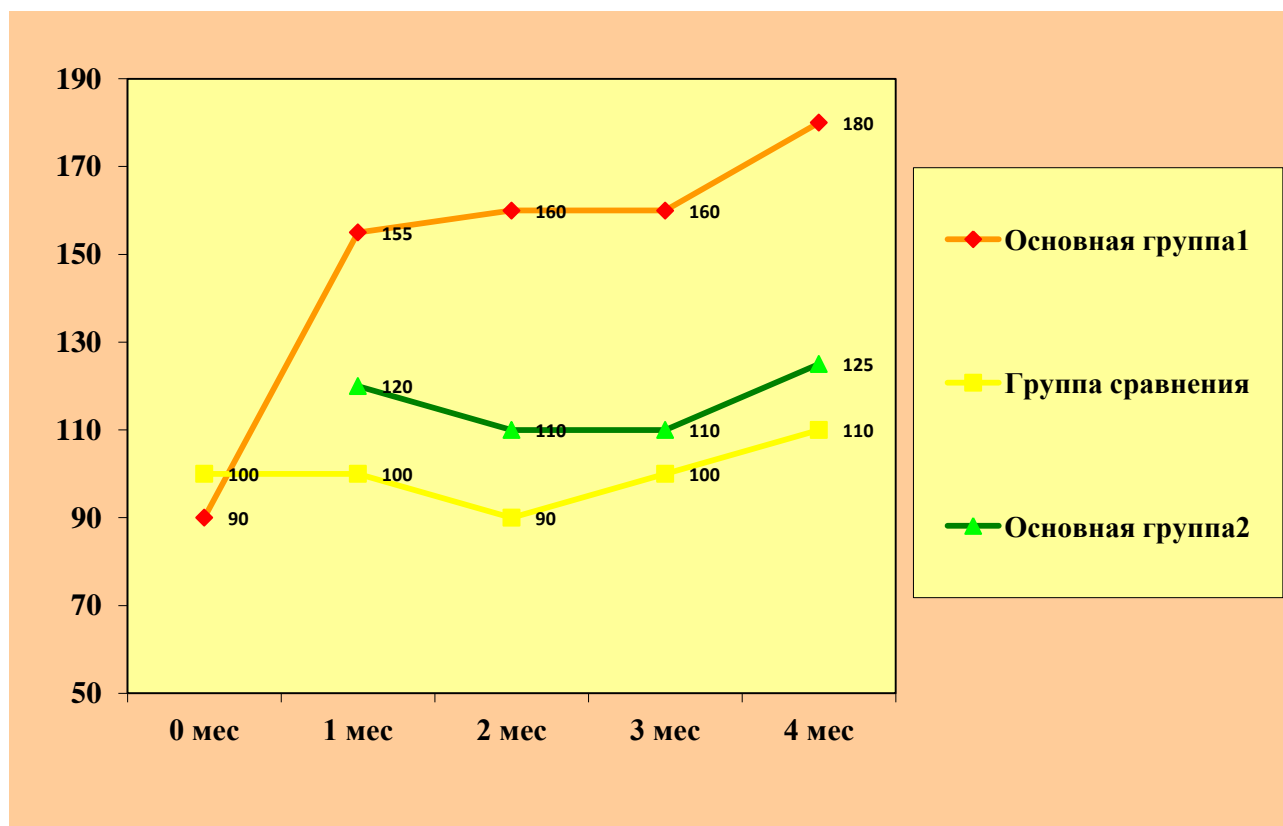


Рисунок 4.2 — Показатели пиковой скорости выдоха, по данным пикфлоуметрии, в сравниваемых группах за два этапа наблюдения (л./мин.)

Таблица 4.13 — Медианы основных показателей спирометрии сравниваемых групп за второй этап наблюдения

Показатель спирограммы	Основная группа 1, n = 36	Основная группа 2, n = 14	Группа сравнения, n = 40	Значимость (p)	Множественные сравнения
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)		
ФЖЕЛ № 1, л.	0,92 (0,47; 1,49)	0,93 (0,49; 1,55)	0,76 (0,39; 1,40)	p = 0,0001	p* = 0,0010 p** = 1,000 p*** = 0,001
ФЖЕЛ №1, % от должной величины	90,00 (84,04; 95,52)	94,5 (87,02; 99,56)	78,0 (70,02; 90,03)		
ФЖЕЛ № 2, л.	0,92 (0,48; 1,47)	0,82 (0,45; 1,37)	0,79 (0,41; 1,34)	p = 0,0000	p* = 0,0000 p** = 1,0000 p*** = 0,3237
ФЖЕЛ № 2, % от должной величины	90,03 (86,04; 94,51)	84,03 (81,02; 88,01)	81,00 (74,06; 86,53)		
ОФВ ₁ № 1, л.	0,86 (0,46; 1,35)	0,84 (0,45; 1,35)	0,60 (0,30; 1,01)	p = 0,0033	p* = 0,0152 p** = 1,0000 p*** = 0,0194
ОФВ ₁ № 1, % от должной величины	92,50 (89,02; 96,51)	90,02 (88,04; 96,52)	64,00 (57,05; 72,04)		
ОФВ ₁ № 2, л.	0,83 (0,43; 1,26)	0,68 (0,36; 1,15)	0,58 (0,29; 0,98)	p = 0,0006	p* = 0,0006 p** = 0,0789 p*** = 1,0000
ОФВ ₁ № 2, % от должной величины	89,00 (82,52; 90,03)	73,03 (68,52; 82,02)	62,04 (56,54; 70,01)		
ПСВ _{25%} № 1, л./с.	0,77 (0,43; 1,31)	0,79 (0,46; 1,40)	0,74 (0,41; 1,31)	p = 0,0071	p* = 1,0000 p** = 1,0000 p*** = 1,0000
ПСВ _{25%} № 1, % от должной величины	83,50 (74,02; 98,04)	86,5 (80,03; 105,55)	80,03 (70,05; 98,04)		
ПСВ _{25%} № 2, л./с.	0,78 (0,47; 1,22)	0,77 (0,43; 0,15)	0,65 (0,35; 1,07)	p = 0,0951	p* = 1,0000 p** = 1,0000 p*** = 1,0000
ПСВ _{25%} № 2, % от должной	85,02 (80,52; 91,52)	82,5 (74,54; 86,52)	70,5 (62,55; 80,53)		
ПСВ _{50%} № 1, л./с.	1,13 (0,81; 1,75)	1,20 (0,87; 1,81)	1,13 (0,78; 1,71)	p = 0,0489	p* = 1,0000 p** = 1,0000 p*** = 1,0000
ПСВ _{50%} № 1, % от должной величины	80,50 (74,54; 92,01)	86,00 (80,02; 95,53)	81,00 (72,04; 90,03)		

ПСВ _{50%} № 2, л./с.	1,18 (0,87; 1,76)	1,18 (0,86; 1,70)	1,15 (0,86; 1,64)	p = 0,0390	p* = 1,0000 p** = 1,0000 p*** = 1,0000
ПСВ _{50%} № 2, % от должной величины	84,52 (80,03; 92,5)	84,54 (78,50; 89,01)	82,03 (76,50; 86,52)		
ПСВ _{75%} № 1, л./с.	0,80 (0,44; 1,13)	0,84 (0,46; 1,33)	0,52 (0,26; 0,90)	p = 0,0093	p* = 0,0182 p** = 1,0000 p*** = 0,0314
ПСВ _{75%} № 1, % от должной величины	80,50 (72,52; 88,04)	84,0 (76,01; 94,52)	52,0 (44,02; 64,04)		
ПСВ _{75%} № 2, л./с.	0,83 (0,48; 1,26)	0,78 (0,46; 1,14)	0,54 (0,29; 0,85)	p = 0,0069	p* = 0,0079 p** = 0,1322 p*** = 1,0000
ПСВ _{75%} № 2, % от должной величины	83,04 (80,04; 89,55)	78,02 (76,04; 80,51)	54,02 (48,05; 60,54)		
Индекс Тиффно№ 1 (модификация), %	0,96 (0,89; 1,16)	0,96 (0,90; 1,15)	0,82 (0,63; 0,95)	p = 0,0082	p* = 0,0731 p** = 1,0000 p*** = 0,0922
Индекс Тиффно№2 (модификация), %	94,00 (87,01; 104,0)	97,00 (93,04; 117,03)	77,00 (65,35; 86,02)	p = 0,0531	p* = 0,0054 p** = 1,0000 p*** = 0,0478

Примечание: p — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения; p** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2; p*** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения.

Определение ФВД методом БФГ проведено у 22,00 % детей ($n = 20$). В группе сравнения отмечается достоверное увеличение показателей АКРД в высоко частотном диапазоне в динамике в отличие от соответствующих показателей здоровых детей и пациентов основной группы 1 ($p < 0,05$). Медианы всех показателей АКРД в основной группе 1 в итоге второго этапа наблюдения были сопоставимы с соответствующими показателями здоровых детей. В основной группе 2 произошло увеличение медианы показателя АКРД в высокочастотном диапазоне ($p < 0,05$).

В начале второго этапа наблюдения при сопоставлении медиан показателей АКРД в низкочастотном, среднечастотном и высокочастотном диапазонах выявлено достоверное отличие показателей А2, А3 между пациентами основной группы 1 и группой сравнения, между группой сравнения и основной группой 2 ($p < 0,05$). В итоге второго периода наблюдения в основной группе 2 произошло увеличение показателей АКРД в высокочастотном диапазоне, но статистически значимых изменений не зафиксировано (таблица 4.14).

Сопоставление результатов оценки ФВД, полученных методом СГ и КБФГ, позволило у 15 (75,00 % от количества детей, у которых дополнительно проведено определение ФВД методом КБФГ) пациентов зарегистрировать отличия. Так, основные показатели функциональной активности легких при проведении СГ у данных детей в 100,00 % случаев не выходили за пределы нормы, а некоторые показатели АКРД достоверно отличались от опорных величин. Отличия преимущественно касались проходимости мелких бронхов и регистрации положительного теста с бронхолитиком. Полученные результаты были расценены нами как свидетельство скрытых изменений аэродинамики нижних дыхательных путей. Возраст данных пациентов составил 3,7 (3,0; 4,2) года. Полученные результаты были расценены как показатель большей чувствительности метода в связи с его технической простотой исполнения.

Таблица 4.14 — Медианы показателей акустической работы дыхания у пациентов сравниваемых групп
за второй этап наблюдения

Показатель МкДж	Основная группа 1, n = 8		Основная группа 2, n = 3		Группа сравнения, n = 9	
	Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 1	Исследование № 2
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ;UQ)
A1	4,00 (3,44; 4,82)	4,32 (3,74; 4,91)	4,10 (3,91; 4,52)	4,20 (3,80; 4,61)	5,10 (4,21; 5,91)	4,90 (4,32; 5,21)
A2	0,92 (0,61; 1,14)*	0,84 (0,62; 1,04)*	0,91 (0,95; 1,10) ***	1,02 (0,70; 1,10) ***	1,42 (1,24; 1,74) */***	1,24 (0,80; 1,33)*
A3	0,03 (0,025; 0,032)*	0,027 (0,02; 0,033)*	0,03 (0,025; 0,03)***	0,055 (0,05; 0,065)#	0,12 (0,08; 1,40) */#/**	0,09 (0,075;1,01) # /*
K1	0,23 (0,18; 0,29)	0,19 (0,17; 0,23)	0,23 (0,19; 0,28)	0,22 (0,19; 0,27)	0,2 (0,18; 0,28)	0,25 (0,02; 0,03)
K2	0,009 (0,007; 0,01)	0,007 (0,005; 0,008) *	0,007 (0,005; 0,009)***	0,008 (0,006; 0,009)	0,009 (0,007; 0,012)***	0,01 (0,008; 0,13)*
K3	0,23 (0,17; 0,25)	0,18 (0,16; 0,22)	0,22 (0,2; 0,25)	0,22 (0,2; 0,26)	0,2 (0,19; 0,22)	0,24 (0,02; 0,026)

Примечание: * — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — статистическая достоверность при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения; # — статистическая достоверность при сравнении с опорными показателями условно здоровых детей, $p < 0,05$.
[148].

Среди 8 пациентов с недостаточным уровнем контроля над течением БА и 7 пациентов с контролируемым течением БА был зарегистрирован латентный бронхоспазм в виде положительного теста с бронхолитиком. Из них в группе сравнения данный факт регистрировался у всех пациентов, у которых была проведена БФГ ($n = 9$). В основной группе подобные изменения не регистрировались. Остальные 6 пациентов числились в сформированной к этому времени основной группе 2. Клинически дети были на этот момент без ухудшения течения БА. Через 2 недели повторно провели измерение ФВД методом КБФГ, СГ и расчет СЛБ по данным дневника пикфлоуметрии. У всех пациентов в динамике произошло достоверное увеличение медианы показателя A_3 , уменьшение медианы показателя $ОФВ_1$ и в 73,3 % — тенденция уменьшения медианы показателя проходимости мелких бронхов. Все пациенты данной группы при оценке ФВД методом СГ и БФГ через 2 недели имели положительный тест с бронхолитиком. В 100 % случаев СЛБ при мониторинге методом ПФМ была более 13 % (таблица 4.15). Часть пациентов имела клиническое ухудшение контроля над течением БА, в 26,6 % развилась клиника обострения БА.

У 5 пациентов с наличием изолированного отклонения в АКРД в высокочастотном диапазоне, но без регистрации положительного теста с бронхолитиком, значимых изменений в основных показателях ФВД (метод БФГ, СГ, ПФМ) в динамике через 2 недели не произошло. Данные пациенты также не имели клинического ухудшения контроля над течением БА при оценке с применением категориальной и ординарной шкал (АСТ-С). В динамике наблюдения за данной группой пациентов через 2 недели было отмечено сохранение и усиление отклонения в АКРД в высокочастотном диапазоне, а также регистрация положительного теста с бронхолитиком. Изменений основных показателей функциональной активности легких, измеренной методами СГ и ПФМ, у пациентов на данном этапе не произошло; только еще 2 недели у части пациентов ($n = 3$) было зафиксировано уменьшение медианы показателя $ОФВ_1$ и тенденция уменьшения медианы показателя проходимости мелких бронхов. У всех пациентов СЛБ при мониторинге методом ПФМ стала более 20 %.

Таблица 4.15 — Медианы основных показателей функции внешнего дыхания в динамике в группе детей с наличием скрытой бронхиальной обструкции по данным бронхофонографии

Показатель	Достаточный контроль БА, n = 7 Me (LQ; UQ)		Значимость (p)	Недостаточный контроль БА, n = 8 Me (LQ; UQ)		Значи- мость (p)
	Исследование №1	Исследование №2		Исследование №1	Исследование №2	
ФЖЕЛ, л.	0,86 (0,48; 1,39)	0,80(0,45; 1,36)	p > 0,05	0,81 (0,45;1,36)	0,80 (0,44; 1,26)	p > 0,05
ФЖЕЛ, % от должного значения	88,04 (86,05;90,52)	84,03 (82,00;88,54)	p > 0,05	83,06 (81,04;88,56)	82,05 (80,02;82,04)	p > 0,05
ОФВ ₁ , л.	0,78 (0,43; 1,17)	0,61 (0,31; 1,01)	p < 0,05	0,76 (0,42; 1,21)	0,61 (0,32; 1,04)	p < 0,05
ОФВ ₁ , % от должного значения	84,00 (82,00;86,02)	66,03 (60,05;72,51)	p < 0,05	82,05 (80,04;86,52)	66,02 (62,04;74,56)	p < 0,05
ПСВ _{25%} , л./с.	1,50 (0,91; 2,31)	1,44 (0,89; 2,15)	p > 0,05	1,40 (0,90; 2,02)	1,51 (0,90; 2,30)	p > 0,05
ПСВ _{25%} , % от должного значения	83,00 (76,00;92,04)	80,02 (74,02;86,52)	p > 0,05	78,05 (72,04;81,02)	84,03 (75,04;92,52)	p > 0,05
ПСВ _{50%} , л./с.	74,0 (68,5;78,0)	76,0 (68,0;84,0)	p > 0,05	72,0 (66,5;78,0)	70,0 (64,0;77,5)	p > 0,05
ПСВ _{50%} , % от должного значения	1,04 (0,75;1,48)	1,06 (0,75; 1,60)	p > 0,05	1,01 (0,73; 1,48)	0,98 (0,71; 1,46)	p > 0,05
ПСВ _{75%} , л./с.	68,0 (60,5; 74,0)	58,0 (52,0; 64,5)	p > 0,05	66,0 (57,5; 70,0)	50,0 (46,5; 58,5)	p > 0,05
ПСВ _{75%} , % от должного значения	0,68 (0,40; 1,04)	0,58 (0,31; 0,90)	p < 0,05	0,66 (0,34; 0,98)	0,50 (0,28; 0,98)	p < 0,05
A1, МкДж	4,7 (3,5; 6,2)	8,8 (7,8; 9,5)	p > 0,05	6,2 (5,5; 7,3)	9,1 (7,9; 10,6)	p > 0,05
A2, МкДж	0,7 (0,6; 0,82)	1,2 (0,9; 1,5)	p > 0,05	1,0 (0,9; 1,2)	1,3 (1,1; 1,6)	p > 0,05
A3, МкДж	0,052 (0,05; 0,062)	0,09 (0,08; 1,1)	p < 0,05	0,08 (0,05; 0,095)	0,09 (0,07; 1,2)	p < 0,05

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы.

Таким образом, наличие сочетанных изменений в ФВД при измерении методом БФГ (статистически значимое отклонение от опорных значений в высокочастотном диапазоне и наличие положительного теста с бронхолитиком), были предвестником ухудшения основных показателей ФВД, измеренной методом СГ и ПФМ, в динамике.

Показатель АКРД в высокочастотном диапазоне (А3) в сочетании с регистрацией латентного БОС может быть применен как наиболее ранний маркер ухудшения контроля над течением БА и развития обострения. Проведена проверка чувствительности и специфичности данного сочетанного показателя на отдельной тестовой выборке пациентов дошкольного возраста с БА вне обострения ($n = 30$). Выше опорных значений показатель А3 в сочетании с регистрацией латентной бронхообструкции имели 19 пациентов (63,3 %), у 11 пациентов (36,7 %) не выполнилось данное условие. Таким образом, у 63,3 % предполагалось ухудшение контроля БА в течение 2-4 недель. Реализовали прогнозируемый эффект из 19 детей — 78,9 % ($n = 16$); то есть чувствительность показателя составила 78,9 %. Из 11 пациентов с низким риском ухудшения контроля БА на протяжении последующих 4-х недель реализовали прогноз 5 пациентов (45,5 %); то есть специфичность показателя составила 45,5 %.

Показатель АКРД в высокочастотном диапазоне (А3) имеет положительную корреляционную связь с таким клиническим параметром, как наличие обострения БА за истекший период наблюдения ($r = 0,77$; $p < 0,05$).

В основной группе 1, по сравнению с двумя другими группами, с достоверным уровнем значимости ($p = 0,005$) медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение следующих 3-х месяцев наблюдения значительно больше. В основной группе 1 данный показатель составил 58,0 (30,0; 90,00) дней, в группе сравнения — 25,0 (12,0; 39,0) дней, в основной группе 2 — 33,0 (21,0; 39,0) дня (рисунок 4.3). На протяжении 2-го этапа наблюдения у пациентов основной группы 1 сохранялась тенденция к уменьшению частоты эпизодов ОРИ (с 27,7 % до 19,4 %), их суммарной тяжести (с 8,0 (5,0; 10,0) до 2,0 (1,0; 3,5) баллов). Медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение 3 месяцев наблюдения у

пациентов основной группы 1 составила 58,0 (30,0; 90,0) дней. Метод множественного сравнения средних рангов показал, что пациенты основной группы 1 за второй этап наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой форм в сравнении с пациентами группы сравнения ($p_{1-2} = 0,0002$ и $p_{1-2} = 0,0173$ соответственно).

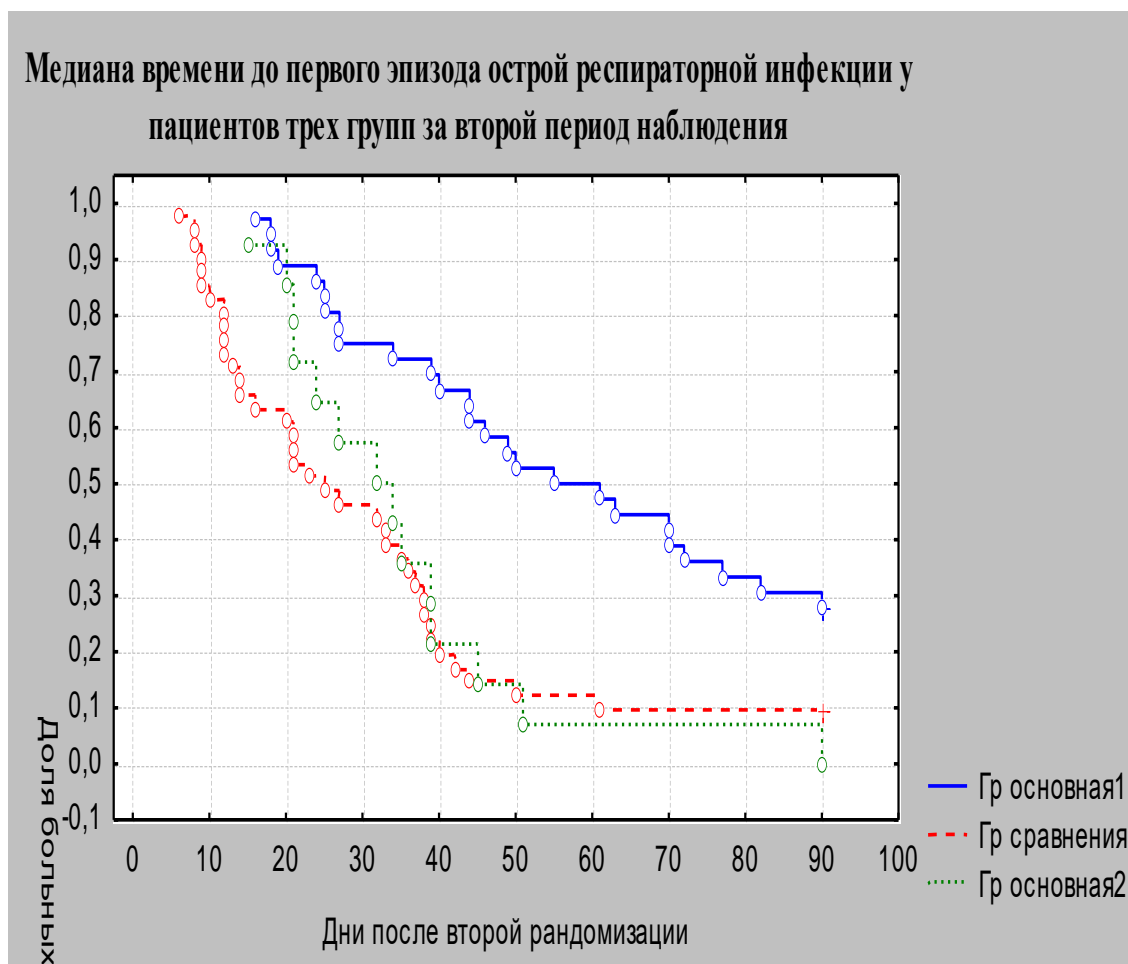


Рисунок 4.3 — Медиана времени до первого эпизода острой респираторной инфекции у пациентов сравниваемых групп за второй этап наблюдения

В группе сравнения за обозначенный период наблюдения, напротив, отмечалась тенденция увеличения частоты и тяжести эпизодов ОРИ: доля детей с ОРИ составила 53,6 %, 48,7 %, 51,2 % ежемесячно от общего количества детей в группе, суммарная тяжесть эпизодов ОРИ составила 9,0 (6,5; 11,0), 9,5 (7,5; 12,0), 12 (10,0; 13,5) баллов ежемесячно. Медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения у пациентов группы сравнения 2 составила 25,0 (12,0; 39,0) дней.

Через 3 месяца наблюдения в основной группе 1 происходит увеличение количества детей с контролируемым течением БА до 83,3 %.

В основной группе 2, где пациенты через 1 месяц планово завершили прием исследуемого препарата, не отмечалось уменьшения частоты эпизодов ОРИ за последующие 3 месяца наблюдения. Суммарная тяжесть всех эпизодов ОРИ в данной группе в динамике была меньше, чем в группе сравнения, и значимо не возрастала (8,5 (6,0; 10,0), 9,5 (8,0; 11,0), 9,0 (7,0; 10,5) балла). Медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения составила 33,0 (21,0; 39,0) дня.

При включении в исследование у пациентов был рассчитан инфекционный индекс (ИИ = сумма эпизодов ОРИ в течение года / возраст пациента в годах). Таким образом, медиана ИИ составила 1,7 (1,0; 2,6). В связи с тем, что длительность наблюдения за пациентами, согласно дизайну исследования, составила 4 мес., то для возможности сравнения эпидемиологической эффективности исследуемого препарата был рассчитан индекс резистентности (ИР = число ОРИ / число месяцев наблюдения). У всех пациентов, включенных в исследование, за предыдущий сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРИ медиана ИР была низкой (0,6 (0,5; 0,65)). У пациентов основной группы 1 в итоге второго этапа наблюдения (4 мес. приема исследуемого препарата) ИР у 83,3 % (n = 30) пациентов нормализовался, что сопровождалось достижением контролируемого течения БА по всем необходимым критериям оценки. Особенности в возрастном составе пациентов с улучшением ИР не обнаружено; медиана возраста составила 4,7 (3,0; 6,9). Пациенты группы сравнения, напротив, в итоге наблюдения имели низкий ИР в 70,0 % случаев (n = 28). У 30,0 % детей ИР нормализовался (n = 12). Медиана возраста у данных пациентов составила 6,2 (5,8; 6,9) года. Возможно, увеличение резистентности к РРИ у пациентов группы сравнения связано с возрастными особенностями становления иммунной системы, так как медиана их возраста была достоверно больше, чем у пациентов основной группы 1, у которых нормализовался ИР (6,2 (5,8; 6,9) против 4,7 (3,0; 6,9) года соответственно; p = 0,04).

Значимый клинический эффект исследуемого препарата наблюдается только при настоящем применении препарата. Достоверного пролонгированного терапевтического и профилактического эффекта препарата после его отмены мы не наблюдали. На основании полученных данных следует сделать вывод, что продление профилактического курса приема исследуемого препарата до 4-х месяцев с трансформацией режима его дозирования имеет объективные причины: длительность периода эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости ОРИ, составляющая 4 месяца; наличие доказанной клинической эффективности препарата только во время его приема за счет снижения частоты и тяжести эпизодов РРИ; отсутствие указанных эффектов после отмены его курса.

Таким образом, в основной группе 1 у пациентов отмечались следующие профилактические эффекты применения исследуемого препарата: 1) достоверно меньшая средняя кратностью эпизодов РРИ у одного ребенка (0,75 против 1,62 в группе сравнения; $p < 0,05$); 2) наличие меньшей частоты обострений БА на фоне РРИ ($p < 0,05$); 3) наличие достоверно большей продолжительности благополучного периода (58,0 (30,0; 90,00) дней против 25,0 (12,0; 39,0) дней в группе сравнения; $p < 0,05$).

Клиническая эффективность применения препарата в основной группе 1 подтверждалась следующими статистическими фактами: 1) наличие достоверно меньшего количество эпизодов РРИ средней и тяжелой форм в отличие от пациентов группы сравнения ($p_{1-2} = 0,0002$ и $p_{1-2} = 0,0173$ соответственно) 2) достоверно меньшей долей пациентов с необходимостью проведения курса АБТ (15,3 % от количества детей с эпизодами ОРИ против 48,6 % от количества детей с эпизодами ОРИ в группе сравнения, $p < 0,05$).

За счет снижения частоты и тяжести эпизодов ОРИ, частоты обострений БА у пациентов основной группы 1 достоверно улучшались основные показатели ФВД: стабильное увеличение в динамике медианы уровня ПСВ (от 155,0 (100,0; 200,0) до 180,0 (150,0; 220,0) л./мин.; достоверно лучшие показатели ПСВ в итоге наблюдения (180,0 (150,0; 220,0) против 125,0 (100,0; 150,0) л./мин. в группе сравнения; $p^* = 0,0000$); регистрация достоверно лучших показателей ФЖЕЛ

(90,0 (86,0; 94,5) против 81,0 (74,0; 86,5) % от должной величины в группе сравнения; $p = 0,0000$), ПСВ_{75%} (83,0 (80,0; 89,5) против 0,54 (0,29; 0,85) % от должной величины в группе сравнения; $p = 0,0079$), ОФВ₁ (89,0 (82,5; 90,0) против 62,0 (56,5; 70,0) % от должной величины в группе сравнения; $p = 0,0006$) и индекса Тиффно (модификация) (94,00 (87,01; 104,00) против 77,00 (65,35; 86,02) % в группе сравнения; $p = 0,0054$).

В основной группе 1 происходит достоверное увеличение количества детей с контролируемым течением БА до 83,3 %. Данный факт мы связываем с меньшей частотой и тяжестью эпизодов ОРВИ, что способствовало снижению частоты вирусиндуцированных обострений БА.

4.3 Динамика показателей иммунного статуса у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой

При сопоставлении стартовых показателей иммунного статуса в основной группе и группе сравнения отличия были выявлены только по уровню CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов и Т-лимфоцитов с фенотипом CD8⁺ (таблица 4.16). Таким образом, до начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по большинству показателей иммунного статуса. По окончании первого месяца наблюдения при сравнении показателей иммунного статуса между основной группой и группой сравнения выявлены достоверные отличия по следующим показателям: НСТ (ст) (32,5 (23,0; 64,0) и 19,0 (7,0; 31,0) % соответственно при $p = 0,0012$), sIgA (230,0 (200,0; 260,0) и 150,0 (119,0; 210,0) МЕ/мл. соответственно при $p = 0,0000$). Таким образом, в основной группе, в отличие от группы сравнения, в итоге первого месяца исследования достоверно был выше уровень НСТ (ст), sIgA, отражающий активацию параметров фагоцитоза, местного иммунитета. Уровень эозинофилов у пациентов основной группы был достоверно меньше, чем в группе сравнения: $0,53 (0,47; 0,61) \times 10^9/\text{л.}$ и $0,7 (0,59; 0,81) \times 10^9/\text{л.}$ соответственно при $p = 0,04$.

В динамике у пациентов основной группы, принимавших исследуемый препарат, произошло достоверное возрастание медианы показателей CD3⁺-лимфоцитов, CD3⁺ / IFN γ (ст.), НСТ (ст), sIgA (p = 0,000; p = 0,002; p = 0,002; p = 0,000 соответственно); отмечалась тенденция к снижению медианы уровня IgE (p = 0,06) повышению IgA (p = 0,0695) (таблица 4.17).

Таблица 4.16 — Сравнение иммунологических показателей между основной и группой сравнения в начале исследования

Показатель	Основная группа Me (LQ; UQ)	Группа сравнения Me (LQ; UQ)	Значимость (p)
CD19 ⁺ -, CD20 ⁺ - лимфоциты $\times 10^9$ /л.	0,64 (0,46; 0,70)	0,51 (0,46; 0,60)	p = 0,0232
CD8 ⁺ -лимфоциты $\times 10^9$ /л.	0,91 (0,56; 1,12)	0,62 (0,55; 0,91)	p = 0,0049

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

Таблица 4.17 — Изменение иммунологических показателей в основной группе в динамике за первый месяц

Показатель	Исследование № 1 Me (LQ; UQ)	Исследование № 2 Me (LQ; UQ)	Значимость (p)
IgE, МЕ/мл.	196,0 (70,0; 408,0)	173,0 (52,0; 290,0)	p = 0,0628
CD3 ⁺ -лимфоциты, $\times 10^9$ /л.	2,00 (1,04; 2,00)	2,5 (1,98; 2,8)	p = 0,0000
CD3 ⁺ / IFN γ (ст), %	0,15 (0,12; 0,23)	0,23 (0,18; 0,34)	p = 0,0020
НСТ (ст), %	23,00 (7,03; 33,04)	35,00 (20,00; 45,0)	p = 0,0026
sIgA, МЕ/мл.	190,03 (119,05; 260,02)	260,00 (190,04; 350,02)	p = 0,0000
IgA, г./л.	0,74 (0,42; 1,04)	0,75 (0,65; 1,02)	p = 0,0695

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей внутри группы в динамике.

В группе сравнения получено достоверное возрастание медиан следующих иммунологических показателей: IgM, CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов (p = 0,0021, p = 0,0004 соответственно). Отмечается увеличение медианы уровня CD3⁺ / IL-4 (ст) (p = 0,07) (таблица 4.18).

Таблица 4.18 — Изменение иммунологических показателей
в группе сравнения в динамике за первый месяц

Показатель	Исследование №1 Ме (LQ; UQ)	Исследование №2 Ме (LQ; UQ)	Значимость (p)
IgM, г./л.	1,20 (0,94; 1,42)	1,4 (1,00; 2,02)	p = 0,002366
CD19 ⁺ -, CD20 ⁺ - лимфоциты, × 10 ⁹ /л.	0,52 (0,46; 0,72)	0,74 (0,59; 1,13)	p = 0,000440
CD3 ⁺ / IL-4 (ст), %	0,01 (0,009; 0,011)	0,011 (0,01; 0,012)	p = 0,07011

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей внутри группы в динамике.

При составлении ФРИС в основной группе отмечались следующие особенности: уменьшение удельного веса детей, имевших показатель НСТ (ст) с третьей степенью гипофункции, с 38,04 до 14,06 % (p = 0,007); снижение частоты встречаемости повышения уровня IgE второй степени с 76,02 до 36,04 % (p = 0,05); уменьшение количества больных со второй степенью активации АФнейтр с 58,00 до 20,04 % (p = 0,04), снижение частоты встречаемости второй и третьей степени активации уровня эозинофилов: с 42,06 до 14,00 % (p = 0,008) и с 20,06 до 12,04 % (p = 0,07) соответственно.

В группе сравнения в динамике отмечались следующие особенности: увеличение количества пациентов с третьей степенью гиперфункции CD3⁺ / IL-4 (ст) с 31,75 до 63,44 % (p = 0,002); увеличение удельного веса больных с третьей степенью гиперфункции показателей CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов с 9,75 до 23,02 % (p = 0,04) и IgM с 14,53 до 46,35 % соответственно (p = 0,007); возрастание частоты встречаемости второй степенью активации уровня CD3⁺-лимфоцитов, TNK и эозинофилов: с 17,54 до 52,52 % (p = 0,03), с 12,50 до 37,53 % (p = 0,035) и с 32,54 до 67,52 % (p = 0,045) соответственно (таблица 4.19).

Таблица 4.19 — ФРИС в динамике у пациентов сравниваемых групп

Группа	Начало исследования	В динамике	Значимость (p)
Основная группа, n = 50	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-12,00\%}$	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-0,00\%}$ *	p = 0,01
	$s IgA_2^{-12,00\%}$	$s IgA_2^{-0,00\%}$ *	p = 0,01
	$HCT(cm)_3^{-38,04\%}$ *	$HCT(cm)_3^{-14,06\%}$ *	p = 0,007
	$IgE_3^{+76,02\%}$ *	$IgE_3^{+36,04\%}$ *	p = 0,001
	$A\Phiнейтр_2^{+58,00\%}$ *	$A\Phiнейтр_2^{+20,04\%}$ *	p = 0,002
	$Эозинофилы_2^{+42,06\%}$ *	$Эозинофилы_2^{+14,00\%}$ *	p = 0,02
	$Эозинофилы_3^{+20,06\%}$	$Эозинофилы_3^{+12,04\%}$	p = 0,2
Группа сравнения, n = 40	$CD3^+ / IL4(ст)_3^{+31,75\%}$ *	$CD3^+ / IL4(ст)_3^{+63,44\%}$ *	p = 0,005
	$CD19^+, CD20^+_3^{+9,75\%}$ *	$CD19^+, CD20^+_3^{+23,02\%}$ *	p = 0,09
	$CD3^+_2^{+17,54\%}$ *	$CD3^+_2^{+52,52\%}$ *	p = 0,015
	$TNK_2^{+12,50\%}$ *	$TNK_2^{+37,53\%}$ *	p = 0,01
	$IgM_3^{+14,53\%}$ *	$IgM_3^{+46,35\%}$ *	p = 0,003
	$Эозинофилы_2^{+32,54\%}$ *	$Эозинофилы_2^{+67,52\%}$ *	p = 0,003

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

У детей с БА определяется дисбаланс между врожденным и приобретенным иммунитетом. На фоне приема исследуемого препарата отмечены нормализация баланса $CD3^+$ -лимфоцитов, содержащих против- и провоспалительные цитокины, повышение медианы уровня $CD3^+ / IFN\gamma$ (ст) и снижение медианы уровня $CD3^+ / IL-4$ (ст), IgE. Таким образом, у пациентов основной группы происходит стабилизация адаптивного иммунитета, что клинически выражается в меньшей частоте и тяжести эпизодов ОРВИ.

4.4 Расчет прогностической формулы развития рекуррентных респираторных инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой

С целью построения формулы прогноза развития эпизодов РРИ у детей дошкольного возраста с БА (прогностической формулы) были использованы математические методы пошагового дискриминантного анализа. Для определения линейной дискриминантной функции по обучающей выборке (50 историй

болезни) были проанализированы 90 параметров и использованы только наиболее информативные признаки. Получен патент на изобретение (№ 26152824 от апреля 2017 года). Общая формула для прогнозирования развития РРИ у детей дошкольного возраста с БА выглядит следующим образом:

$$F = k_1 x_1 + k_2 x_2 + k_3 x_3 + k_4 x_4 + k_5 x_5 + k_6 x_6 + k_7 x_7 + k_8 x_8 + k_9 x_9 + k_{10} x_{10} + k_{11} x_{11} + k_{12} x_{12} + k_{13} x_{13} + k_{14} x_{14}, \quad (6)$$

где x_1 — отсутствие РРИ более одного месяца;

$k_1 = (-6,28)$ при отсутствии РРИ более одного месяца;

$k_1 = 6,28$ при наличии РРИ за последний месяц;

x_2 — измененный уровень эозинофилов в общем анализе крови (ОАК);

$k_2 = 8,1$ при наличии измененного уровня эозинофилов в ОАК;

$k_2 = (-8,1)$ при отсутствии измененного уровня эозинофилов в ОАК;

x_3 — факт обострений БА на фоне ОРВИ за последний месяц;

$k_3 = 7,08$ при наличии обострений БА на фоне РРИ за последний месяц;

$k_3 = (-7,08)$ при отсутствии обострений БА на фоне РРИ за последний месяц;

x_4 — отягощенный акушерский анамнез (ОАА) у матери;

$k_4 = 3,02$ при наличии ОАА у матери;

$k_4 = (-3,02)$ при отсутствии ОАА у матери;

x_5 — факт хламидийной и микоплазменной инфекции в анамнезе по данным иммуноферментного анализа крови (ИФА крови);

$k_5 = 1,04$ при наличии хламидийной и микоплазменной инфекции в анамнезе;

$k_5 = (-1,04)$ при отсутствии хламидийной и микоплазменной инфекции в анамнезе;

x_6 — измененный уровень натуральных киллеров клеток (НК-клеток);

$k_6 = 2,96$ при наличии измененного уровня НК-клеток;

$k_6 = (-2,96)$ при отсутствии НК-клеток;

x_7 — возраст начала посещения детского дошкольного учреждения (ДДУ) старше трех лет;

$k_7 = (-0,27)$ при возрасте начала посещения ДДУ старше трех лет;

$k_7 = 0,27$ при возрасте начала посещения ДДУ младше трех лет;

x_8 — измененный уровень CD19⁺-,CD20⁺-лимфоцитов;

$k_8 = (-1,22)$ при отсутствии измененного уровня CD19⁺-,CD20⁺-лимфоцитов;

$k_8 = 1,22$ при наличии измененного уровня CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов;

x_9 — измененный уровень иммуноглобулина G (IgG);

$k_9 = (-1,17)$ при отсутствии измененного уровня IgG;

$k_9 = 1,17$ при наличии измененного уровня IgG;

x_{10} — возраст дебюта бронхообструктивного синдрома (БОС);

$k_{10} = (-1,27)$ при возрасте дебюта БОС старше одного года;

$k_{10} = 1,27$ при возрасте дебюта БОС младше одного года;

x_{11} — измененный уровень фактора некроза опухоли (TNF);

$k_{11} = (-0,23)$ при отсутствии измененного уровня TNF;

$k_{11} = 0,23$, при наличии измененного уровня TNF;

x_{12} — измененный уровень интерферона гамма (INF γ);

$k_{12} = (-4,28)$ при отсутствии измененного уровня INF γ ;

$k_{12} = 4,28$ при наличии измененного уровня INF γ ;

x_{13} — измененный уровень фагоцитарной активности моноцитов;

$k_{13} = (-3,72)$ при отсутствии измененного уровня фагоцитарной активности моноцитов;

$k_{13} = 3,72$ при наличии измененного уровня фагоцитарной активности моноцитов;

x_{14} — профилактический прием противовирусных препаратов в период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ;

$k_{14} = (-2,5)$ при наличии факта прием противовирусных препаратов в период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ;

$k_{14} = 2,5$ при отсутствии факта прием противовирусных препаратов в период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРИ.

Если $F(x) > 0$, то прогнозируют высокий риск развития РРИ, если $F(x) < 0$, то прогнозируют низкий риск РРИ у детей с БА дошкольного возраста. Эффективность предлагаемого метода составила 81 %.

Прогностическая информативность различных признаков представлена в таблице 4.20

Таблица 4.20 — Прогностическая таблица по оценке риска эпизодов рекуррентных респираторных инфекций у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой

Признак	Характеристика признака		
	Наличие признака	Признак	Прогностический коэффициент
Отсутствие эпизода острой респираторной вирусной инфекции более одного месяца	есть	x_1	$k_1 = -6,28$
	Нет	x_1	$k_1 = 6,28$
Измененный уровень эозинофилов в ОАК	Есть	x_2	$k_2 = 8,1$
	Нет	x_2	$k_2 = -8,1$
Факт обострений БА на фоне течения РРИ за последний месяц	есть	x_3	$k_3 = 7,08$
	Нет	x_3	$k_3 = -7,08$
Отягощенный акушерский анамнез у матери ребенка	есть	x_4	$k_4 = 3,02$
	Нет	x_4	$k_4 = -3,02$
Факт хламидийной и микоплазменной инфекции в анамнезе (по данным ИФА крови)	есть	x_5	$k_5 = 1,04$
	Нет	x_5	$k_5 = -1,04$
Измененный уровень НК в иммунологическом анализе крови	есть	x_6	$k_6 = 2,96$
	Нет	x_6	$k_6 = -2,96$
Возраст начала посещения детского дошкольного учреждения старше трех лет	есть	x_7	$k_7 = -0,27$
	Нет	x_7	$k_7 = 0,27$
Измененный уровень CD19 ⁺ -, CD20 ⁺ -лимфоцитов в иммунологическом анализе крови	есть	x_8	$k_8 = 1,22$
	Нет	x_8	$k_8 = -1,22$
Измененный уровень IgG в иммунологическом анализе крови	есть	x_9	$k_9 = 1,17$
	Нет	x_9	$k_9 = -1,17$
Дебют БОС до года	есть	x_{10}	$k_{10} = 1,27$
	Нет	x_{10}	$k_{10} = -1,27$
Измененный уровень TNK в иммунологическом анализе крови	есть	x_{11}	$k_{11} = 0,23$
	Нет	x_{11}	$k_{11} = -0,23$
Измененный CD3 ⁺ /IFN γ в иммунологическом анализе крови	есть	x_{12}	$k_{12} = 4,28$
	Нет	x_{12}	$k_{12} = -4,28$
Измененный уровень фагоцитарной активности моноцитов в иммунологическом анализе крови	есть	x_{13}	$k_{13} = 3,72$
	Нет	x_{13}	$k_{13} = -3,72$
Профилактический прием препарата с противовирусной активностью в сезон эпидемиологического подъема заболеваемости ОРВИ	есть	x_{14}	$k_{14} = -2,5$
	нет	x_{14}	$k_{14} = 2,5$

Клинические примеры

Клинический пример 1

Ребенок, 5,5 года, верифицированный диагноз БА, среднетяжелое течение. Из данных анамнеза: рожден от третьей беременности (две предыдущие — самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках), доношенный, без признаков физиологической незрелости. Рос и развивался в соответствии с возрастом. С 9 месяцев на фоне РРИ повторяются обструктивные бронхиты. Наблюдается у пульмонолога с 12 месяцев. Относится к диспансерной группе «ЧБД» (частота ОРИ на 2 году составила 6 раз, на 3 году — 10 раз, на 4 году — 8 раз, на 5 году — 7 раз). В возрасте 4,5 года верифицирован диагноз БА. Начал посещать ДДУ с 1,11 месяцев. С согласия родителей включен в настоящее исследование в ноябре 2013 года.

Результаты обследования. 1. ИФА крови на хламидии и микоплазмы: обнаружен титр антител к хламидии пневмония в размере 1:5. 2. ОАК: лейкоциты — $8,7 \times 10^9/\text{л.}$, нейтрофилы — $3,7 \times 10^9/\text{л.}$; лимфоциты — $3,0 \times 10^9/\text{л.}$; эозинофилы — $1,5 \times 10^9/\text{л.}$; моноциты — $0,5 \times 10^9/\text{л.}$; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 11 мм./час. 3. Иммунологическое исследование крови: IgA — 0,5 г./л.; IgM — 1,2 г./л.; IgG — 4,0 г./л.; IgE — 190,0 МЕ/мл.; CD19⁺-, CD20⁺-лимфоциты — $0,7 \times 10^9/\text{л.}$; NK — $0,3 \times 10^9/\text{л.}$; TNF — $1,2 \times 10^9/\text{л.}$; CD3⁺ / INF γ (ст) — $0,12 \times 10^9/\text{л.}$; АФмоноцитов — $0,3 \times 10^9/\text{л.}$

Используя формулу для прогнозирования развития рецидивирующих эпизодов острой респираторной вирусной инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой получили следующее:

$$\begin{aligned}
 F(x) = & (6,28 \times (1)) + (8,1 \times (1,5)) + (7,08 \times (1)) + (3,02 \times (1)) + (1,04 \times (1)) + \\
 & + (2,96 \times (0,3)) + (0,27 \times (1)) + (1,22 \times (0,7)) + (1,17 \times (4,0)) + (1,27 \times (1)) + \\
 & + (0,23 \times (1,2)) + (4,28 \times (0,12)) + (3,7 \times (0,3)) + (2,5 \times (1)) = 41,92. \quad (7)
 \end{aligned}$$

Таким образом, данный ребенок относится к классу детей с высоким риском повторяющихся ОРВИ. По результатам наблюдения ребенок на протяжении 3-х месяцев имел 6 эпизодов РРИ, причем 4 из них среднетяжелого течения. Потребовалось 2 курса АБТ.

Клинический пример 2

Ребенок, 5 лет, верифицированный диагноз БА, среднетяжелое течение. Из данных анамнеза: рожден от второй беременности (предыдущая — рождение здорового доношенного ребенка), доношенный, без признаков физиологической незрелости. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Начал посещать ДДУ с 16 месяцев. Первый эпизод бронхообструктивного синдрома произошел на втором году жизни (18 мес.) на фоне РРИ. Наблюдается у пульмонолога с 24 месяцев. Относится к группе ЧБД (частота РРИ на 2 году составила 5 раз, на 3 году — 6 раз, на 4 году — 7 раз, на 5 году — 6 раз). В возрасте 4,2 года верифицирован диагноз БА. С согласия родителей включен в настоящее исследование в ноябре 2013 года.

Результаты обследования. 1. ИФА крови на хламидии и микоплазмы: титр не обнаружен. 2. ОАК: лейкоциты — $9,5 \times 10^9/\text{л.}$, нейтрофилы — $4,0 \times 10^9/\text{л.}$; лимфоциты — $3,5 \times 10^9/\text{л.}$; эозинофилы — $1,0 \times 10^9/\text{л.}$; моноциты — $0,3 \times 10^9/\text{л.}$; СОЭ — 11 мм./час. 3. Иммунологическое исследование крови: IgA — 0,7 г./л.; IgM — 1,3 г./л.; IgG — 7,0 г./л.; IgE — 320,0 МЕ/мл.; CD19⁺-, CD20⁺-лимфоциты — $0,54 \times 10^9/\text{л.}$; NK — $0,3 \times 10^9/\text{л.}$; TNF — $0,5 \times 10^9/\text{л.}$; CD3⁺ / INF γ (ст) — $0,2 \times 10^9/\text{л.}$; АФмоноцитов — $0,3 \times 10^9/\text{л.}$

Используя формулу для прогнозирования развития рецидивирующих эпизодов острой респираторной вирусной инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой, получили следующее:

$$\begin{aligned}
 F(x) = & (6,28 \times (1)) + (8,1 \times (1,0)) + ((-7,08) \times (1)) + ((-3,02) \times (1)) + \\
 & + ((-1,04) \times (1)) + (2,96 \times (0,3)) + (0,27 \times (1)) + ((-1,22) \times (0,54)) + \\
 & + ((-1,17) \times (7,0)) + ((-1,27) \times (1)) + ((-0,23) \times (0,5)) + ((-4,28) \times (0,2)) + \\
 & + (3,7 \times (0,3)) + ((-2,5) \times (1)) = - 7,92.
 \end{aligned}
 \tag{8}$$

Таким образом, данный ребенок относится к классу детей с низким риском РРИ. По результатам наблюдения, ребенок на протяжении 3-х месяцев не болел ОРИ. Было зарегистрировано 1 обострение БА средней степени тяжести на фоне контакта с животным (купировалось в домашних условиях на фоне ингаляционной терапии КДБА в возрастной дозировке).

В нашем исследовании проверена чувствительность и специфичность формулы на отдельной тестовой выборке пациентов дошкольного возраста с БА ($n = 30$). Высокий риск РРИ, согласно полученным данным, имел 21 пациент (70,00 %), низкий риск — 9 (30,00 %). Реализовали прогнозируемый эффект — из 21 пациента 19 (90,00 %); то есть чувствительность прогностической формулы составила 90 %. Из 9 пациентов с низким риском РРИ реализовали прогноз 6 пациентов (66,00 %); то есть специфичность прогностической формулы составила 66,00 %.

Данную формулу прогноза развития РРИ у детей с БА можно использовать как для детей с низким, так и с достаточным индексом резистентности.

Согласно данным нашего исследования, клиническая эффективность применения исследуемого препарата оценивалась с позиции терапевтической и профилактической значимости. В итоге 1-го месяца наблюдения (наименьший курс приема исследуемого препарата) пациенты основной группы, в отличие от группы сравнения, имели достоверно меньшую частоту эпизодов РРИ (38,00 против 85,00 %; $p = 0,0004$). У детей, принимавших исследуемый препарат, преобладали легкие формы РРИ (42,14 против 20,50 %; $p = 0,01$), частота обострений БА регистрировалась достоверно реже (10,0 % пациентов в основной группе и 37,54 % — в группе сравнения; $p < 0,05$), медиана времени (дни) до нового эпизода ОРИ была значительно больше (23,00 против 10,00 дней; $p = 0,05$). У пациентов основной группы в динамике отмечалось улучшение показателей функции внешнего дыхания, и в итоге первого месяца наблюдения увеличилось количество пациентов с контролируемым течением БА, прежде всего, за счет уменьшения частоты и тяжести эпизодов РРИ (с 32,00 ($n = 16$) до 70,05 % ($n = 35$) пациентов).

4.5 Данные катамнеза о резистентности к рекуррентным респираторным инфекциям в наблюдаемой когорте пациентов

Ретроспективное наблюдение в исследуемых группах пациентов проведено через 1 год на предмет резистентности к РРИ и динамики уровня контроля БА. Данные получены путем беседы с законными представителями ребенка и ретроспективного анализа медицинской документации — выкипировки данных из истории развития ребенка (ф. № 112/у).

Таблица 4.21 — Количество пациентов в сравниваемых группах

Группы	Количество пациентов во время проведения основного протокола исследования, абс.	Количество пациентов, доступных ретроспективному сбору информации, абс.
Основная группа	50	45 (в т.ч. пациентов основной группы 1 – 35 и пациентов основной группы 2 – 10)
Группа сравнения	40	26

В основной группе через год после проведения исследования было возможно получить ретроспективные данные у 45 законных представителей ребенка, в группе сравнения — у 26 человек (таблица 4.21). Средний возраст пациентов на момент исследования составлял 5,5 (3,5; 6,9) года, а на момент сбора катамнеза — 6,7 (4,6; 7,9) года.

Методологическая последовательность сбора катамнеза: 2013-2014 гг. — 19 (70,37 % от числа пациентов, включенных в исследование в сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРВИ в 2012-2013 гг.); 2014-2015 гг. — 31 (81,57 % от числа пациентов, включенных в исследование в сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРВИ в 2013-2014 гг.); 2016-2017 гг. — 21 (84,00 % от числа пациентов, включенных в исследование в сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРВИ в 2014-2015 гг.).

В основной группе за анализируемый период отмечен 71 эпизод РРИ (ИИ общий — 1,8); в 38,10 % случаев ОРВИ осложнялась обострением БА (n = 27), в

26,74 % возникла необходимость применения курса АБТ, в 7,02 % — госпитализация в стационар ($n = 5$; из них один случай гнойного отита с двух сторон и четыре эпизода обострений БА). Из 45 детей болели РРИ за обозначенное время 86,64 % ($n = 39$). В данной группе детей один эпизод ОРИ зафиксирован у 41,22 % ($n = 16$), два эпизода — у 38,54 % ($n = 15$), три — у 17,92 % ($n = 7$), четыре и более — у 2,62 % ($n = 1$). Общее количество обострений БА без связи с ОРИ составило 11 эпизодов.

В группе сравнения за аналогичный период отмечено 56 эпизодов ОРИ (ИИ общий — 2,1); в 50,00 % случаев ОРИ осложнялась обострением БА ($n = 28$), в 21,42 % возникла необходимость применения курса АБТ, в 12,52 % — госпитализация в стационар ($n = 7$, из них два случая сегментарной пневмонии, один эпизод гнойного отита справа и четыре случая обострения БА). Все дети болели ОРИ за обозначенное время. В данной группе пациентов один эпизод ОРИ зафиксирован у 19,22 % ($n = 5$), два эпизода — у 57,74 % ($n = 15$), три — 11,53 % ($n = 7$), четыре и более — у 11,50 % ($n = 3$).

В основном статистически значимых различий между пациентами двух групп по анализируемым признакам выявлено не было. Хотя в основной группе количество пациентов с однократным эпизодом ОРИ достоверно больше, чем в группе сравнения (16 и 5 пациентов соответственно; $p < 0,5$) (таблица 4.22).

На выходе из основного протокола исследования (завершение эпидсезона) 39 пациентов основной группы и 20 пациентов группы сравнения имели контролируемое течение БА (78,00 % и 50,00 % от общего численного состава группы соответственно) и 11 пациентов основной группы и 20 пациентов группы сравнения — недостаточный контроль заболевания (22,00 % и 50,00 % от общего численного состава группы соответственно) (см. гл. 5, табл. 5.10). До начала следующего эпидсезона у части пациентов контроль БА был потерян в связи с такими факторами, как воздействие пыльцы растений в сезон палинации (51,28 %), контакт с животными (выезд в деревню, заведение животного дома) (35,12 %), самостоятельная отмена препарата базисной терапии «на лето» (28,20 %). Таким образом, на момент начала следующего эпидсезона распределение

пациентов по уровню контроля БА было следующим: из 45 пациентов основной группы, которые были доступны к сбору катмнеза, 19 (42,22 %) имели контролируемое течение БА и 26 (57,88 %) — недостаточный контроль заболевания. Из 26 пациентов 80,76 % ($n = 21$) самостоятельно возобновили и провели курс профилактического приема ранее исследуемого препарата в течение 4 мес. с трансформацией режима его дозирования при возникновении эпизода ОРИ на лечебный в течение 5 дней согласно инструкции к применению (см. гл. 4). Данные пациенты сформировали основную группу 1. Остальные 24 пациента составили основную группу 2, в которой 5 пациентов имели недостаточный контроль БА и 19 — контролируемое течение БА. Группа сравнения (26 пациентов) согласилась на сбор и анализ данных катмнеза (12 пациентов имели недостаточный контроль БА (46,15 %) и 14 — контролируемое течение БА (53,85 %)). У пациентов проводилась коррекция препаратов базисной терапии по рекомендациям соответствующих согласительных документов [36; 100; 222]. У 100 % детей основной группы 1 контроль БА был недостаточный. Возобновление ранее назначаемого по длительности курса приема исследуемого препарата связано с удовлетворенностью законных представителей пациента полученными клиническими результатами. Сформированные по данному критерию группы сопоставили между собой на предмет резистентности к ОРИ. Полученные данные приведены в таблице 4.23.

В основной группе 1 за год отмечено 18 эпизодов ОРИ (ИИ общий — 1,2); в 16,64 % случаях ОРИ осложнялась обострением БА ($n = 3$), в 11,12 % возникла необходимость применения курса АБТ. Из 21 ребенка болели ОРИ за обозначенное время 71,48 % ($n = 15$). В данной группе детей один эпизод ОРИ зафиксирован у 80,00 % ($n = 12$), два эпизода — у 20,04 % ($n = 3$). Госпитализаций пациентов в стационар, связанных с ОРИ, не потребовалось.

В основной группе 2 за год отмечено 53 эпизода ОРИ (ИИ общий — 2,2); в 45,34 % случаях ОРИ осложнялась обострением БА ($n = 24$), в 32,20 % возникла необходимость применения курса АБТ ($n = 17$), в 9,45 % — госпитализация в стационар ($n = 5$, из них один случай гнойного отита с двух сторон и четыре

эпизода обострений БА). Все дети данной группы болели ОРВИ за обозначенное время. Один эпизод ОРВИ зафиксирован у 16,74 % ($n = 4$), два эпизода — у 50,00 % ($n = 12$), три — у 29,22 % ($n = 7$), четыре и более — у 4,24 % ($n = 1$) пациентов.

Данные катамнеза показывают, что за обозначенный период наблюдения пациенты основной группы 1 имели достоверно меньшее общее количество эпизодов ОРВИ в сравнении с представителями двух других групп: 18, 53 и 56 эпизодов ОРВИ соответственно ($p < 0,05$). Кратность эпизодов ОРВИ в основной группе 1 составила 1,2 случаев, в основной группе 2 — 2,2 и группе сравнения — 2,1. Пациенты основной группы 1 за обозначенный период имели достоверно чаще один эпизод ОРВИ. Обострения БА на фоне ОРВИ у детей основной группы 1 зафиксированы достоверно реже, чем в двух других сравниваемых группах (16,64 против 45,35 и 50,00 % соответственно; $p < 0,05$). Частота назначения АБТ на амбулаторном этапе была достоверно реже в основной группе 1, чем в основной группе 2 (11,10 и 32,12 % соответственно; $p < 0,05$).

В основной группе 1 из 21 пациента с недостаточным контролем БА в итоге ретроспективного анализа контролируемое течение отмечалось у 85,71 % пациентов ($n = 18$), пересмотр базисной терапии в сторону уменьшения ее объема — у 16 пациентов (76,19 % от количества детей в группе); в основной группе 2 контролируемое течение — у 54,16 % ($n = 13$), пересмотр базисной терапии в сторону ее уменьшения — у 4 пациентов (16,66 % от общего количества детей в группе); в группе сравнения контролируемое течение отмечалось у 53,84 % ($n = 14$), пересмотр базисной терапии в сторону уменьшения ее объема — у 5 пациентов (19,23 % от общего количества детей в группе). По итогам обращает на себя внимание факт потери контроля БА у пациентов основной группы 2 на фоне частых РВИ (6 пациентов из 19 с контролируемым течением БА в начале эпид сезона (31,57 %). По данным катамнеза, пациенты основной группы 2 и группы сравнения самостоятельно или по назначению врача-педиатра осуществляли прием коротких курсов противовирусных препаратов (5-7 дней) разных групп (умифеновир, кагоцел, анаферон, эргоферон, интерферон альфа-2b) без

продолжения профилактического приема вне эпизода ОРИ. Статистически значимых предпочтений в применении препаратов обнаружено не было.

Таким образом, у пациентов с вирусиндуцированными обострениями БА даже при изначально недостаточном контроле заболевания можно его повысить путем проведения 4-месячного профилактического курса исследуемого противовирусного препарата комплексного действия (таблетки для рассасывания, производитель — ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ЛСР-00732/290710) с трансформацией режима его дозирования по показаниям.

За обозначенный период в основной группе 1 отмечалось достижение контролируемого течения БА у 85,71 % (изначально у 100,00 % детей фиксировалось отсутствие контроля БА), в основной группе 2 — у 54,16 % (изначально в 79,16 % случаев отмечалось контролируемое течение БА), в группе сравнения — у 53,84 % пациентов (изначально в 53,84 % случаев — контролируемое течение БА). В связи с достижением контроля у достоверно большего количества пациентов основной группы проведен пересмотр базисной терапии в сторону уменьшения ее объема в сравнении с двумя другими группами (76,19 % в основной группе 1 в сравнении с 16,66 % в основной группе 2 и 19,23 % — в группе сравнения) (таблица 4.24).

Таким образом, на фоне приема исследуемого препарата с трансформацией режима его дозирования уменьшалась частота эпизодов ОРИ у детей с БА, снижалась частота обострений БА, вызванных респираторными вирусами, то есть оказывалось положительное влияние на уровень контроля БА. Достижение и поддержание контроля течения БА является первоочередной задачей терапии данного заболевания. После прекращения приема исследуемого препарата не отмечено длительного протективного эффекта, чем объясняется отсутствие статистически значимых различий между показателями, отражающими резистентность к ОРИ, пациентов основной группы и группы сравнения. Напротив, применение исследуемого препарата дает возможность не только снизить кратность эпизодов ОРИ, но и частоту приема АБ-препаратов, частоту госпитализаций.

Таблица 4.22 — Данные катамнеза в сравниваемых группах

Группа	Общее кол-во эпизодов ОРИ, абс.	Общее кол-во обострений БА на фоне ОРИ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе/без ОРИ, абс.	Общее кол-во ОРИ с АБТ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе	Общее кол-во госпитализаций с ОРИ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе	Общее кол-во пациентов с ОРИ за обозначенный период, абс.	Общее кол-во пациентов без ОРИ за обозначенный период, абс.	Количество эпизодов ОРИ у одного пациента / % от общего количества пациентов, которые болели ОРИ за обозначенный период			
							1	2	3	4 и более
Основная группа, n = 45	71	27 / 38,15 / 11	19 / 26,74	5 / 7,00	39 / 86,64	6 / 14,42	16 / 41,2*	15 / 38,5	7 / 17,9	1 / 2,62
Группа сравнения, n = 26	56	28 / 50,00 / 13	12 / 21,42	7 / 12,52	26 / 100,0	0	5 / 19,22*	15 / 57,7	3 / 11,53	3 / 11,5

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 4.23 — Данные катамнеза в сравниваемых группах

Группа	Общее кол-во эпизодов ОРИ, абс.	Общее кол-во обострений БА на фоне ОРИ/без ОРИ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе	Общее кол-во ОРИ с курсом АБ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе	Общее кол-во госпитализаций с ОРИ, абс. / % от общего кол-ва ОРИ в данной группе	Общее кол-во пациентов с ОРИ, абс. / % от общего кол-ва детей в группе	Общее кол-во пациентов без ОРИ, абс.	Количество эпизодов ОРИ у одного пациента / % от общего количества пациентов, которые болели ОРИ за обозначенный период			
							1	2	3	4 и более
Основная 1, n = 21	18*/**	3 / 16,64 */**	2 / 11,12*	—	15 / 71,48	6 / 28,64	12 / 80,00 */**	3 / 20,04 **	—	—
Основная 2, n = 24	53*	24 / 45,34*	17 / 32,20*	5 / 9,45	24 / 100,00	—	4 / 16,74*	12 / 50,00	7 29,22	1 / 4,24
Группа сравнения, n = 26	56**	28 / 50,00**	12 / 21,4	7 / 12,5	26 / 100,00	—	5 / 19,24**	15 / 57,72**	3 / 11,54	3 / 11,54

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$.

Таблица 4.24 — Количество пациентов, у которых проведена коррекция получаемой базисной терапии в итоге ретроспективного наблюдения

Группа	Количество пациентов, у которых проведен пересмотр базисной терапии в сторону увеличения ее объема, абс. / % от количества пациентов в группе	Количество пациентов с пересмотром базисной терапии в сторону уменьшения ее объема, Абс. / % от количества пациентов в группе	Количество пациентов, у которых базисная терапия оставлена в прежнем объеме, абс. / % от количества пациентов в группе
Основная группа 1, n = 21	3 / 14,28	16 / 76,19*/**	2 / 9,52
Основная группа 2, n = 24	11 / 45,83	4 / 16,66*	9 / 37,50
Группа сравнения, n = 26	12 / 46,15	5 / 19,23**	9 / 34,61

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$.

Глава 5.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия значительно снизился уровень смертности от БА, улучшилось качество жизни больных, уменьшилась частота тяжелых форм. Однако добиться полного контроля БА, что, согласно национальной программе, является целью терапии, удастся лишь в половине случаев. Значение имеют не только компоненты текущего контроля, но и оценка будущего риска нестабильного течения заболевания [36; 100; 222].

В последнее десятилетие отечественные и зарубежные авторы в своих работах указывают на ведущую роль иммунных механизмов в развитии БА [1; 2; 9]. В настоящее время по-прежнему представляется важным уточнение значимых клинико-иммунологических и функциональных критериев прогноза нестабильного течения заболевания. Кроме того, существуют факторы, при воздействии которых возрастает риск обострений БА, что ухудшает контроль заболевания. К таким триггерам у детей дошкольного возраста, в первую очередь, относят респираторные вирусы [7; 199; 210; 228; 230; 233; 249]. В условиях мегаполиса с выраженными процессами миграции и скученностью населения помимо сезонного высок риск подъема эпидемических вспышек респираторных инфекций. Особое значение у детей дошкольного возраста с БА приобретает повышение эффективности профилактики и лечения вирусной инфекции [102; 161; 187; 253]. Противоречивые суждения по данному вопросу обосновывают сохраняющуюся актуальность данной темы. Возникает необходимость в совершенствовании терапевтических и профилактических мер, направленных на предупреждение РРИ у детей с БА, что, в свою очередь, может улучшить контроль БА [7; 198; 233].

В рамках диссертационной работы проведено открытое проспективное рандомизированное клиническое исследование на базе МАУ «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга. Набор пациентов осуществлялся в период с 2012 по 2016 год. В исследование было включено 110 детей. До начала исследовательской работы

получено одобрение локального этического комитета МАУ «ДГКБ № 9» (главный врач — А.А. Карлов) от 23 января 2012 года. Через год после проведения протокола исследования у части пациентов проведен сбор катамнеза для оценки резистентности к РРИ и уровня контроля БА.

На момент включения в исследование пациенты не имели признаки ОРИ. Медиана срока последнего эпизода ОРИ составила 14 (12; 17) дней.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, определение антропометрических данных (определение массы и длины тела, расчет ИМТ), лабораторные методы исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови).

Оценка ФВД методом СГ и ПФМ осуществлялась по схеме 0-1-2-3-4 месяца ($n = 90$). Дополнительные исследования проводились при наличии показаний. У части пациентов ($n = 20$) дополнительно ФВД оценивалась посредством КБФГ. Таким образом, оценка ФВД с целью повышения информативности выявления нарушений аэродинамики дыхательных путей в исследовательской работе у части пациентов ($n = 20$) проводилась тремя разными методами — ПФМ, СГ, КБФГ.

У всех пациентов проведена оценка результатов аллергологического исследования методом постановки кожных скарификационных проб с бытовыми, эпидермальными, пищевыми и пыльцевыми аллергенами. В динамике (0-1 мес.) у части пациентов ($n = 90$) проведено иммунологическое исследование (определение показателей клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитоза, цитокинового статуса в сыворотке крови, секреторного IgA (sIgA) в слюне).

Плановые визиты осуществлялись по схеме 0-1-2-3-4 месяца. При возникновении обострения БА или эпизода ОРИ осуществлялись внеплановые визиты.

Тяжесть симптомов ОРИ, включая симптомы интоксикации (температура тела, слабость, снижение аппетита, головная боль, сонливость) и катаральные симптомы (выделения из носа, боль в горле, кашель), оценивались по 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — легкая степень, 2 — средняя степень, 3 — тяжелая степень.

Дополнительно с целью оценки суммарной тяжести каждого эпизода ОРИ использован разработанный нами формализованный подход с применением аналоговой шкалы, где были включены показатели, наиболее емко, по нашему мнению, отражающие особенности течения ОРИ у наблюдаемой когорты пациентов (таблица 5.1).

Таблица 5.1 — Балльная оценка суммарной тяжести эпизода острой респираторной инфекции

Показатель	1 балл	2 балла	3 балла
Выраженность лихорадки в первый день ОРИ	37,0-37,9	38,0-38,9	39,0 и выше
Наличие присоединившегося обострения БА на фоне ОРИ	Снижение показателей ПСВ ($\leq 20\%$), без клиники БОС	Снижение показателей ПСВ ($>20\%$) в течение 2 и более суток, без клиники БОС	Снижение показателей ПСВ, наличие клиники БОС
Наличие бактериальных осложнений	Отсутствие	Отсутствие	Наличие
Длительность симптомов ОРИ, дни	Менее 5	5, и более	10, и более

Сумма баллов от 1 до 4 расценивалась нами как легкий, от 6 до 8 баллов — среднетяжелый и выше 9 баллов — тяжелый эпизод ОРИ.

Для оценки иммунного статуса помимо определения средних значений использовались следующие расчетные показатели:

1. С целью дифференцированного подхода к оценке иммунологических показателей использован метод, предложенный А.М. Земсковым [135], включающий вычисление степени иммунологических расстройств (СИР) для проведения частотного анализа (процент детей со 2-3 степенью выраженности расстройств иммунной системы) и составление формул расстройств иммунной системы (ФРИС).

2. Вычисление иммунорегуляторных индексов (ИРИ) для выявления приоритетных особенностей иммунной системы у детей с БА в зависимости от

уровня контроля ее течения: $CD4^+ / CD8^+$, $(CD3^+ / ИЛ-2 (ст)) / (CD3^+ / ИЛ-4 (ст))$, $(CD3^+ / ИЛ-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст))$.

Был рассчитан индекс резистентности (ИР = число ОРИ / число месяцев наблюдения) при включении в исследование и в динамике наблюдения за пациентами. ИР более 0,5 считался низким [108].

Методологическая последовательность набора материала зависела от количества пациентов, соответствующих критериям включения / исключения, и составила в 2012-2013 гг. (ноябрь-февраль включительно) 27 детей, 2013-2014 гг. (ноябрь-февраль включительно) — 38 и 2014-2015 гг. (ноябрь-февраль включительно) — 25 детей.

Согласно полученным данным, контролируемое течение БА на момент включения в исследование было у 37 пациентов (33,63 %), недостаточный контроль БА определен у 73 детей (66,36 %) (таблица 5.2). Признаками контроля БА являются: отсутствие или допустимое значение, по данным согласительных документов, текущих нарушений (дневные и ночные симптомы, потребность в дополнительной терапии и в препаратах экстренной помощи, ограничение физической активности, показатели функции внешнего дыхания) и минимальный будущий риск обострений [36; 100; 222].

Таблица 5.2 — Распределение пациентов с разной степенью тяжести течения БА в зависимости от уровня контроля заболевания на момент включения в исследование

Тяжесть течения БА	Контролируемая БА	Недостаточный контроль БА	Итого
Легкое течение БА, n = 74	29	45	74
Среднетяжелое течение БА, n = 36	8	28	36
Итого:	37	73	110

Применение противовоспалительных препаратов является неотъемлемой частью терапии БА. В таблице 5.3 представлены препараты базисной терапии у пациентов, включенных в исследование. Большинство пациентов получали

препараты базисной терапии (85,46 %). Чаще назначался бекламетазона дипропионат в возрастной дозировке (51,81 %). Далее по частоте встречаемости следовал монтелукаст (27,27 %) и препараты с фиксированной комбинацией (сальметерол 25 мкг. / флутиказон 50 мкг.) и (будесонид 80 мкг. / формотерол 4,5 мкг.) в 19,09 % и в 4,54 % случаев соответственно.

Таблица 5.3 — Препараты базисной терапии у пациентов с БА на момент включения после коррекции

Препарат базисной терапии	Частота в общей группе детей с БА, n = 110, абс. / % от общего числа пациентов
Отсутствие	16 / 14,54
Монтелукаст 4 мг., 5 мг.	30 / 27,27, из них 11 / 10,00 – монотерапия
Кромоглициевая кислота / недокромил натрия	0 / 0,00
Бекламетазона дипропионат (ДАИ) 50 мкг., 100 мкг.	57 / 51,81
Сальметерол 25 мкг. / флутиказон 50 мкг. (ДАИ)	21 / 19,09
Будесонид 80 мкг. / формотерол 4,5 мкг. (ДПИ)	5 / 4,54

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100 % из-за получения двух препаратов с разным механизмом действия у части пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались следующие нозологические формы: вегетативная дисфункция нервной системы (F45.3) — у 20,90 % пациентов (n = 23), гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (K21.9) — у 6,36 % (n = 7), гастродуоденит неуточненный (K29.9) — у 10,00 % (n = 11), функциональное нарушение кишечника неуточненное (K59.9) — у 7,27 % (n = 8), белковоэнергетическая недостаточность слабой степени (E44) — у 1,81 % (n = 2), ожирение (1 степень), обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов (E 66.0) — у 12,72 % (n = 14) (см. гл. 3, табл. 3.2).

Среди фоновой аллергической патологии в порядке частоты встречаемости следовали следующие нозологические формы: круглогодичный и/или сезонный АР (J30) (n = 90 (81,81 %)), АД (L20) (n = 70 (63,63 %)), АК (H10) (n = 20 (18,18

%) и инсектная аллергия (ИА) (L58) ($n = 4$ (5,45 %)). Изолированно БА отмечалась только у 7 (6,36 %) детей.

В группе пациентов с недостаточным контролем БА частота регистрации АР и АД составила 80,31 % ($n = 67$) и 64,98 % ($n = 55$) соответственно. Причем сочетание 2-х и более аллергических заболеваний у детей с отсутствием контроля БА встречалось достоверно чаще по сравнению с группой детей, имеющих контролируемое течение БА: 84,93 % ($n = 62$) против 32,43 % ($n = 12$) соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с достаточным контролем БА наличие только одного фонового аллергического заболевания было у 67,56 % ($n = 25$) (см. гл. 3, табл. 3.3).

В группе детей с контролируемым течением БА, по результатам аллергологического обследования методом скарификационных проб, чаще встречалась моносенсибилизация к одному из аллергенов (64,86 %; $n = 24$), а поливалентная сенсibilизация была только у трети пациентов (35,13 %; $n = 13$). В группе детей с недостаточным контролем БА у 23 пациентов (31,50 %) были отрицательные результаты аллергообследования, то есть сенсibilизация к обследуемым аллергенам не была выявлена (см. гл. 3, табл. 3.4). Данный факт мы связываем с наличием других факторов, провоцирующих нестабильное течение БА. В частности, в данной группе детей частота эпизодов РРИ, которые сопровождалась обострением БА, за предстоящий данному исследованию 6-месячный период была в 1,5 раза выше, чем у других детей, включенных в исследование.

Недостаточный контроль над течением БА по показателям иммунограммы сопровождался снижением количества Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$ ($0,7$ ($0,5-1,1$) $\times 10^9$ /л. и ИРИ $CD4^+ / CD8^+$ ($0,7$ ($0,6-0,8$)), повышением уровня IgE (220,0 (120,0-408,0) МЕ/мл., IgM (1,3 (1,1-1,4) г./л. и эозинофилов ($0,65$ ($0,59-0,77$) $\times 10^9$ /л в сравнении со здоровыми детьми: $CD4^+$ ($0,90-1,50$) $\times 10^9$ /л, $CD4^+ / CD8^+$ ($1,25$ ($1,2-1,3$)), IgE (0,00-52,00) МЕ/мл., IgM (0,47-1,33) г./л., эозинофилы ($0,32$ ($0,25-0,44$)) $\times 10^9$ /л. и с группой детей с контролируемым течением заболевания:

$CD4^+$ (1,3 (0,8-1,5)) $\times 10^9$ /л, $CD4^+$ / $CD8^+$ (1,1-1,3), IgE (90,0 (22,0-240,0)) МЕ/мл. и IgM (1,0 (0,9-1,1)) г./л., эозинофилы (0,52 (0,45-0,65)) $\times 10^9$ /л.

Применение дифференцированного подхода посредством метода А.М. Земского для интерпретации особенностей иммунного статуса позволило дополнительно выявить у пациентов с недостаточным контролем БА следующие особенности: снижение медианы уровня $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст), Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$, НСТ (ст), sIgA 2-ой и 3-ей степени выраженности и повышение — $CD3^+$ / IL-4 (ст), IgM, IgE, эозинофилов 2-й и 3-й степени выраженности ($p < 0,05$) (таблица 5.4).

Формула иммунных расстройств имела вид:

$$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^- CD4^+_{+2} HCT(cm)_{2,3}^- sIgA_2^- CD3^+ / IL4(ст)_{2,3}^+ IgM_{2,3}^+ IgE_{2,3}^+ Эоз_2^+ \quad (9)$$

Данные частотного анализа выявили высокий процент детей с повышенным уровнем медианы IgE (79,02 %), IgM (63,24 %), $CD3^+$ / IL-4 (ст) (52,65 %) и сниженным значением медианы $CD4^+$ -лимфоцитов (65,82 %), $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст) (47,94 %), НСТ (ст) (65,72 %).

Пациенты с контролируемой БА дополнительно имели уменьшение медианы уровня $CD3^+$ / IL-4 (ст), $CD4^+$ -лимфоцитов, $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст) 2-ой и 3-ей степени выраженности соответственно и повышение эозинофилов, IgM 2-ой и 3-ей степени выраженности ($p < 0,05$) (таблица 5.4).

Формула иммунных расстройств имела вид:

$$CD3^+ / IL4(ст)_3^- CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^- CD4^+_{+2} Эоз_2^+ IgM_2^+ \quad (10)$$

Данные частотного анализа установили высокий процент детей со сниженным уровнем медианы $CD3^+$ / IL4(ст)₃⁻ (76,6 %). Некоторые пациенты имели снижение медианы показателя $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст) (24,3 %), $CD4^+$ -лимфоцитов (29,7 %) и повышение IgM (27,7 %), эозинофилов (29,3 %) (см. гл. 3, табл. 3.13).

Особенность результатов расчета ИРИ заключалась в следующих моментах: пациенты с недостаточным уровнем контроля над течением БА имели более

низкую медиану показателя отношения: $CD4^+ / CD8^+ — 0,7 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), $(CD3^+ / IL-2 (ст)) / (CD3^+ / IL-4 (ст)) — 26,0 \pm 4,0$ ($p < 0,05$) и более высокую медиану показателя отношения: $(CD3^+ / IL-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст)) — 0,08 \pm 0,01$ ($p < 0,05$) в сравнении с соответствующими медианами показателей пациентов с контролируемым течением БА: $CD4^+ / CD8^+ — 1,5 \pm 0,2$, $(CD3^+ / IL-2 (ст)) / (CD3^+ / IL-4 (ст)) — 37,0 \pm 5,0$, $(CD3^+ / IL-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст)) — 0,05 \pm 0,007$. Полученные данные дополнительно свидетельствуют о преобладании Th2-реакций иммунного ответа у детей недостаточным уровнем контроля над течением БА.

Высокий уровень медианы IgE и $CD3^+ / IL-4$, эозинофилов, резкое снижение медианы $CD3^+ / INF\gamma (ст)$ и Т-лимфоцитов с фенотипом $CD4^+$, низкая медиана ИРИ $CD4^+ / CD8^+$ и $(CD3^+ / IL-2 (ст)) / (CD3^+ / IL-4 (ст))$ и высокая медиана ИРИ $(CD3^+ / IL-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст))$ указывают на реактивный тип иммунной реакции и активацию провоспалительных цитокинов, отражающих преобладание субпопуляции Th2-лимфоцитов у пациентов с недостаточным уровнем контроля БА.

Угнетение медианы $CD3^+ / IL-4 (ст)$, более высокая медиана $((CD4^+ / CD8^+)$ и $(CD3^+ / IL-2 (ст)) / (CD3^+ / IL-4 (ст))$ и низкая медиана $(CD3^+ / IL-4 (ст)) / (CD3^+ / INF\gamma (ст))$ указывают на активизацию Th1-пути реализации иммунного ответа у детей с контролируемым течением БА. Треть пациентов данной группы имели повышенный уровень эозинофилов, что объясняется аллергической природой заболевания.

У части пациентов вне зависимости от уровня контроля БА была выявлена гиперпродукция IgM, снижение $CD3^+ / INF\gamma (ст)$, что может свидетельствовать о частых эпизодах рекуррентных заболеваний.

Таблица 5.4 — ФРИС у детей с БА в зависимости от уровня контроля заболевания

Группа пациентов контролируемой БА, n = 28	Группа пациентов с недостаточным контролем БА, n = 62
$CD3^+ / IL4(cm)_3^{+0,00\%} *$	$CD3^+ / IL4(cm)_3^{+52,13\%} *$
$CD3^+ / IL4(cm)_3^{-76,61\%} *$	$CD3^+ / IL4(cm)_3^{-13,21\%} *$
$CD4^+$ -лимфоциты ₂ ^{-29,72%}	$CD4^+$ -лимфоциты _{2;3} ^{-65,82%}
$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-24,35\%} *$	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_{2;3}^{-47,94\%} *$
$IgE_{2;3}^{+0,00\%} *$	$IgE_{2;3}^{+77,05\%} *$
$IgM_2^{+27,71\%} *$	$IgM_{2;3}^{+63,12\%} *$
$HCT(ст)_{2;3}^{-0,0\%} *$	$HCT(ст)_{2;3}^{-65,72\%} *$
$sIgA_2^{-0,00\%} *$	$sIgA_2^{-21,12\%} *$
$Эозинофилы_{2;3}^{+29,34\%} *$	$Эозинофилы_{2;3}^{+60,32\%} *$

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у детей дошкольного возраста с БА особенность иммунитета выражается в относительной незрелости фагоцитарного звена, сниженной возможности к продукции интерферонов, в частности, $CD3^+ / INF\gamma$ (ст) и измененной продукцией некоторых интерлейкинов, в частности, $CD3^+ / IL-4$ (ст). При составлении ФРИС отмечена активация медианы уровня $CD3^+ / IL-4$ (ст), IgE, IgM на фоне угнетения медианы $CD3^+ / INF\gamma$ (ст), $CD4^+$ -лимфоцитов, HCT (ст). Отмечались соответствующие достоверные изменения в уровне ИРИ. Разный уровень контроля над течением БА подразумевал под собой соответствующую реакцию со стороны иммунной системы. Реагиновый тип иммунных изменений с активацией провоспалительных цитокинов определялся у детей с недостаточным уровнем контроля над БА. Развитие Th2-опосредованного «цитокинового шторма» усиливает сенсibilизацию к аллергенам и формирование аллергического воспаления. Преобладание Th1-пути реализации иммунного ответа отмечалось при контролируемом течении БА.

С целью снижения частоты эпизодов РРИ и их осложнений у детей дошкольного возраста проведена оценка терапевтической и профилактической эффективности применения препарата комплексного действия (таблетки для

рассасывания, производитель — ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ЛСР-00732/290710), точки приложения которого имеют значение для патогенеза ОРВИ и БА.

На сегодняшний день достаточно много работ посвящено оценке эффективности применения препаратов с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител с длительностью профилактического курса от 1 до 3 мес. Между тем, период эпидемиологического неблагополучия по ОРВИ имеет более продолжительный период. Руководствуясь данным фактом, на этапе составления дизайна исследовательской работы было решено продлить профилактический курс приема препарата до 4-х месяцев и оценить эффективность предложенного подхода. Клиническая эффективность применения исследуемого препарата оценивалась с позиции терапевтической и профилактической значимости.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе проводилась оценка клинической и профилактической эффективности исследуемого препарата между сравниваемыми группами в течение первого месяца. По истечению 1 месяца часть пациентов основной группы ($n = 14$) планомерно завершила прием исследуемого препарата. Далее при возникновении эпизода ОРВИ им, как и пациентам группы сравнения, проводилась симптоматическая терапия без применения противовирусных и иммуномодулирующих средств. Данные пациенты сформировали группу наблюдения — основная группа 2. Таким образом, спустя 1 мес. наблюдения в исследовании участвовали три группы: основная группа 1 (продолжен прием исследуемого препарата в течение последующих трех месяцев; $n = 36$), группа сравнения (не принимали исследуемый препарат и другие противовирусные препараты в течение 4 месяцев; $n = 40$), основная группа 2 (прием исследуемого препарата только в течение первого месяца; $n = 14$). Длительность наблюдения составила 3 месяца. Плановые визиты к пациентам проводились по схеме 0-1-2-3-4 мес.

Для оценки профилактической эффективности препарата учитывали частоту и длительность РРВИ, частоту и тяжесть обострений БА, длительность

благополучного периода — дни без обострений БА и РРИ. Оценка клинической эффективности приема препарата состояла в учете тяжести эпизодов РРИ, необходимости подключения АБТ. Дополнительно ежемесячно оценивалась динамика ФВД. В итоге первого месяца наблюдения проведена оценка динамики иммунологических параметров. Полностью завершили участие в исследовании в соответствии с процедурами протокола 90 пациентов, их данные включены в окончательный статистический анализ клинического материала.

За первый месяц наблюдения пациенты основной группы достоверно реже пациентов группы сравнения болели ОРВИ — 19 (38,00 %) против 34 (85,00 %); $p = 0,0004$). Причем в основной группе у 31 ребенка (62,00 %) не было зафиксировано случаев ОРВИ, а в группе сравнения — только у 9 (22,50 %) ($p = 0,0001$). У детей основной группы отсутствовали повторные эпизоды ОРВИ. В группе сравнения у троих детей зафиксированы эпизоды РРИ. Среди детей, имеющих внутрисемейный контакт с болеющим ОРВИ, в основной группе из 21 ребенка (42,00 %) заболело только 2 (9,52 % от имеющих внутрисемейный контакт с болеющим ОРВИ), в группе сравнения из 21 (52,50 %) ребенка заболело 17 (80,95 % от имеющих внутрисемейный контакт с болеющим ОРВИ) ($p = 0,0000$).

Течение РРИ привело к обострению БА у 5 детей в основной группе (26,31 % от общего количества эпизодов РРИ), в группе сравнения — у 15 детей (44,11 % от общего количества эпизодов РРИ) ($p = 0,03$).

Проведение курса АБТ в основной группе потребовалось 4-м пациентам (8,00 % от общего количества детей в группе), в группе сравнения — 11 детям (27,50 % от общего количества детей в группе) ($p = 0,01$).

Продолжительность периода повышения температуры тела и заболевания в целом у детей основной группы достоверно меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,0001$). Нормализация температуры тела в основной группе происходила у 89,56 % детей в течение трех суток заболевания, причем в 21,10 % случаев — в течение первых суток ($p = 0,01$). Продолжительность кашля у детей обеих группы связываем с наличием ГРДП на фоне БА (таблица 5.5). В течение 3-х суток в

основной группе 1 наблюдалось купирование симптомов интоксикации в 89,4 % случаев, в группе сравнения — в 35,44 % случаев ($p = 0,0005$).

Согласно полученным данным, определяется прямая корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и частотой обострений БА ($r_s = -0,701$ при $p = 0,001$) и обратная корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и уровнем контроля БА ($r_s = -0,634$ при $p = 0,05$). Данный факт может свидетельствовать о влиянии частоты и тяжести эпизодов РРИ на течение БА.

Таблица 5.5 — Продолжительность клинических симптомов острой респираторной инфекции в сравниваемых группах

Группы пациентов	Продолжительность симптомов острой респираторной инфекции, дни Me (LQ; UQ)				
	Повышение температуры тела	Симптомы интоксикации	Кашель	Хрипы в легких при обострении БА (аускультация)	Заболевание в целом
Основная, n = 50	1,7 (1,4; 3,5)**	2,5 (1,5; 4,0)**	6,0 (4,0; 7,0)	1,5 (1,0; 2,5)	5,1 (3,0; 8,5)*
Сравнения, n = 40	4,0 (2,8; 6,5)**	4,8 (3,5; 6,5)**	6,8 (5,0; 8,0)	1,9 (1,5; 3,0)	8,2 (4,0; 10,5)*

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,001$.

Ежедневный мониторинг ПСВ в вечернее и утреннее время позволил определить достоверное возрастание медианы показателей ПСВ в основной группе. Причем в данной группе отмечается достоверное увеличение медианы уровня ПСВ вне зависимости от наличия эпизодов ОРИ за истекший период ($p < 0,05$). Данный факт мы связываем с меньшим количеством и тяжестью эпизодов ОРИ. При сравнении медиан итоговых показателей ПСВ отмечается достоверно больший их уровень в основной группе в отличие от группы сравнения ($p = 0,01$) (см. гл. 4, табл. 4.4).

Согласно полученным данным, определяется обратная корреляционная зависимость между общим количеством РРИ за три месяца и итоговым значением ПСВ ($r_s = -0,602610$ при $p = 0,00003$), а также между общим количеством РРИ в сочетании с обострением БА и суммой тяжести всех эпизодов РРИ, общим количеством дней с РРИ, итоговым значением ПСВ ($r_s = -0,57$ при $p = 0,0023$, $r_s = -0,53$ при $p = 0,00015$ и $r_s = -0,6$ при $p = 0,00013$ соответственно). Данный факт подтверждает значимое влияние РРИ на течение БА.

Статистически значимое улучшение ФВД в динамике по уровню проходимости мелких бронхов отмечалось в основной группе при проведении СГ (с 62,00 (55,00; 70,50) до 88,00 (70,00; 94,00) % от должной величины). Между группами сравнения при втором исследовании (через 1 мес.) определено статистически значимое различие по медиане величины ПСВ_{75%} (88,00 (70,00; 94,00) в основной группе и 52,00 (44,00; 64,00) % от должной величины в группе сравнения; $p < 0,05$), медиане величины ОФВ₁ (90,00 (84,00; 98,00) в основной группе и 64,00 (57,00; 72,00) % от должной величины в группе сравнения; $p < 0,05$) и медиане величины индекса Тиффно (модификация) (94,05 (88,00; 98,05) в основной группе и 82,00 (63,05; 94,00) % в группе сравнения; $p < 0,05$).

Медианы показателей ФЖЕЛ, ПСВ_{50%}, ПСВ_{25%} в основной группе имели тенденцию к улучшению; в группе сравнения, напротив, — ухудшению медиан данных величин (таблица 5.6).

В группе сравнения при оценке изменений показателей АКРД в итоге первого месяца наблюдения получены данные о достоверном увеличении в динамике показателей А3 и К2, характеризующих АКРД в высокочастотном диапазоне ($p < 0,05$). В основной группе произошло уменьшение медианы показателя А3 ($p < 0,05$), что взаимосвязано с увеличением количества детей в данной группе с нормализацией уровня контроля над течением БА за счет уменьшения количества эпизодов РРИ. Выявлено достоверное отличие медиан А2, А3 и К2 между сравниваемыми группами в итоге первого этапа наблюдения ($p < 0,05$), хотя выше опорных значений у условно здоровых детей был только показатель А3 (см. гл. 4, табл. 4.6).

Таблица 5.6 — Динамика медианы основных показателей ФВД, по данным СГ, в сравниваемых группах за первый этап наблюдения

Основные показатели спирометрии	Основная группа, n = 50, Me (LQ; UQ)	Группа сравнения, n = 40, Me (LQ; UQ)
ОФВ ₁ № 1, л.	0,81 (0,40; 1,39)	0,77 (0,36; 1,36)
ОФВ ₁ № 1, % от должного значения	87,00 (77,00; 99,00)	82,50 (70,00; 97,00)
ОФВ ₁ № 2, л.	0,84 (0,44; 1,35) **	0,60 (0,30; 1,01) **
ОФВ ₁ № 2, % от должного значения	90,00 (84,00; 98,00)**	64,0 (57,00; 72,00)**
ПСВ _{75%} № 1, л./с.	0,62 (0,33; 0,99) *	0,44 (0,33; 0,99)
ПСВ _{75%} № 1, % от должного значения	62,00 (55,00; 70,50) *	44,00 (51,00; 64,50)
ПСВ _{75%} № 2, л./с.	0,88 (0,42; 1,33) */**	0,52 (0,26; 0,90) **
ПСВ _{75%} № 2, % от должного значения	88,00 (70,00; 94,0)*/**	52,00 (44,00; 64,00) **
Индекс Тиффно (модификация) № 1, %	82,00 (78,05; 91,00)	88,00 (77,05; 92,05)
Индекс Тиффно (модификация) № 2, %	94,00 (88,00; 98,05)	82,00 (63,05; 94,00)

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами, $p < 0,05$.

Таким образом, полученные результаты были расценены как следствие нарушения аэродинамики нижних дыхательных путей, сохраняющееся в период клиничко-лабораторной ремиссии БА, что характерно для хронического аллергического воспаления дыхательных путей.

При сравнении результатов оценки ФВД, полученных при БФГ и СГ, было выявлено, что показатели спирометрического обследования в данной группе не выходили за пределы нормы, в то время как показатели БФГ у всех пациентов достоверно отличались от нормативных величин. Оценка изменений показателей АКРД при проведении бронхолитического теста (исследование № 1) в 80,00 % случаев ($n = 16$, где в основной группе 1 $n = 9$, в группе сравнения $n = 7$) продемонстрировала у пациентов обеих групп снижение показателя АЗ относительно исходного значения на 15 % и более. Данные изменения были

зарегистрированы у пациентов с неконтролируемым течением БА, что потребовало проведения коррекции проводимой базисной терапии. Необходимо отметить, что по результатам проведения СГ у этих пациентов положительного теста с бронхолитиком выявлено не было.

В итоге первого этапа наблюдения при проведении КБФГ (исследование № 2) в основной группе положительный тест с бронхолитиком не регистрировался. Результаты СГ у этих пациентов также не содержали факта наличия признака латентного бронхоспазма. Напротив, в группе сравнения (исследование № 2) в 88,82 % ($n = 9$) случаев отмечалось наличие положительной пробы с бронхолитиком. Метод СГ только у части этих пациентов регистрировал наличие данного изменения ($n = 3$, 33,3 % от числа пациентов с положительным тестом с бронхолитиком при проведении КБФГ), хотя содержание соответствующего анамнеза у них подтверждало отсутствие контроля течения БА. Таким образом, проведение бронхолитического теста позволило зарегистрировать обратимость выявленных изменений — достоверное снижение значений АЗ относительно исходных значений, что свидетельствует о наличии нарушений аэродинамики в нижних дыхательных путях. Метод КБФГ оказался более чувствительным при сопоставлении с СГ. Отличия касались преимущественно показателя АЗ, характеризующего АКРД в высокочастотном диапазоне и наличия положительного теста с бронхолитиком. Полученные результаты были расценены как свидетельство скрытых изменений аэродинамики нижних дыхательных путей.

При корреляционном анализе с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r) было показано, что показатель АКРД в высокочастотном диапазоне (АЗ) имеет положительную корреляционную связь с таким клиническим параметром, как наличие обострения БА и тяжесть РРИ ($r = 0,54$; $p < 0,05$ и $r = 0,51$; $p < 0,05$ соответственно).

Таким образом, сочетанное применение разных методик (ПСВ, СГ, БФГ) для оценки ФВД позволило улучшить мониторинг состояния функциональной активности легких путем выявления скрытых изменений аэродинамики в нижних дыхательных путях.

При анализе корреляционных взаимодействий между иммунологическими показателями и основными параметрами ФВД была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем IgE и наличием положительной пробы с бронхолитиком ($r_s = 0,56$ при $p = 0,0003$). Определена отрицательная корреляционная взаимосвязь между проходимостью мелких бронхов (ПСВ_{75%} и АЗ) и уровнем CD3⁺ / TNF α ($r_s = -0,54$ при $p = 0,0003$ и $r_s = -0,54$ при $p = 0,03$); между уровнем ОФВ₁ и уровнем CD3⁺ / IL-4 (ст) ($r_s = -0,52$ при $p = 0,0002$). Получение данных корреляционных взаимосвязей предполагает наличие влияния параметров адаптивного иммунитета на показатели ФВД.

На втором этапе исследования результаты сравнения трех групп наблюдения достоверно демонстрируют, что пациенты основной группы 1 имели достоверно меньше количество эпизодов ОРИ в сравнении с пациентами двух других групп. В основной группе 1 в динамике отмечалось уменьшение доли детей с эпизодами ОРИ (27,73 % за первый и второй месяц наблюдения и 19,43 % — за третий месяц наблюдения). В группе сравнения за 3 месяца у 90,23 % детей зафиксированы эпизоды РРИ. В основной группе 2 отмечалась тенденция к увеличению количества детей с эпизодами РРИ на 2-м и 3-м месяцах наблюдения (таблица 5.7).

Таблица 5.7 — Доля пациентов с наличием эпизодов РРИ за второй этап наблюдения

Группа	1 месяц абс. / %	2 месяц абс. / %	3 месяц абс. / %	Общая доля пациентов за 3 месяца, абс. / %
Основная группа 1, n = 36	10 / 27,74 *	10 / 27,73 *	7 / 19,43*	26 / 72,22*
Основная группа 2, n = 14	6 / 42,84 **	8 / 57,12 **	8 / 57,14**	14 / 100,00**
Группа сравнения, n = 40	22 / 53,64 */**	20 / 48,73 */**	21 / 51,24 */**	37 / 90,23 */**

Примечание: р* — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; р** — статистическая значимость при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; р*** — статистическая значимость при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения, $p < 0,05$.

Средняя кратность ОРИ у одного ребенка основной группы 1 была в два раза меньше, чем в группе сравнения (0,75 и 1,62 соответственно; $p < 0,05$). В основной группе 2 кратность ОРИ составила 1,4 за счет небольшой численности группы.

Метод множественного сравнения средних рангов [157] доказал, что пациенты основной группы 1 за второй этап наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов ОРИ средней и тяжелой форм в отличие от пациентов группы сравнения ($p_{1-2} = 0,0002$ и $p_{1-2} = 0,0173$ соответственно).

Проведение курса АБТ в основной группе 1 потребовалось 4-м пациентам (11,14 % от общего количества детей в группе), в группе сравнения — 18 детям (45,00 % от общего количества детей в группе), причем у двоих из них была необходимость назначения второго курса АБТ, в основной группе 2 — 4-м пациентам (28,52 % от количества детей с эпизодами РРИ и от общего количества детей в данной группе).

Таблица 5.8 — Частота развития обострений бронхиальной астмы за второй этап наблюдения

Количество эпизодов ОРИ	Основная группа 1, n = 36		Основная группа 2, n = 14		Группа сравнения, n = 40	
	Число пациентов / кол-во ОРИ / % от общего кол-ва эпизодов ОРИ	Число пациентов / кол-во обострений БА / % от общего кол-ва обострений БА	Число пациентов / кол-во ОРИ / % от общего кол-ва эпизодов ОРИ	Число пациентов / кол-во обострений БА / % от общего кол-ва обострений БА	Число пациентов / кол-во ОРИ / % от общего кол-ва эпизодов ОРИ	Число пациентов / кол-во обострений БА / % от общего кол-ва обострений БА
1 эпизод	25 / 25 / 92,6*	7 / 7 / 77,74	6 / 6 / 42,83	-	13 / 13 / 20,00*	4 / 4 / 10,04*
2 эпизода	1 / 2 / 7,4**/**	1 / 2 / 22,31	7 / 14 / 70,03*	1 / 2 / 40,00	20 / 40 / 61,53	15 / 30 / 37,54*
3 эпизода	-	-	-	1 / 3 / 60,0	4 / 12 / 18,6	3 / 9 / 7,53
Всего эпизодов	26 / 27*	8 / 9*	14 / 23***	2 / 5***	37 / 65**/**	22 / 43**/**

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — статистическая значимость при сравнении показателей между основной группой 2 и группой сравнения, $p < 0,05$.

По данным таблицы 5.8 можно заключить о достоверно большей частоте изолированных эпизодов обострения БА и на фоне течения РРИ в группе сравнения в отличие от основной группы 1 и 2.

Согласно полученным данным, определяется прямая корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и частотой обострений БА ($r_s = -0,507$ при $p = 0,04$) и обратная корреляционная зависимость между общей суммарной тяжестью эпизодов РРИ и уровнем контроля БА ($r_s = -0,432$ при $p = 0,03$). Данный факт может свидетельствовать о влиянии частоты и тяжести эпизодов РРИ на течение БА.

В группе сравнения за второй период наблюдения определяется обратная корреляционная зависимость между общим количеством ОРИ за три месяца и итоговым значением ПСВ ($r_s = -0,602610$ при $p = 0,00003$), а также между общим количеством РРИ в сочетании с обострением БА и суммой тяжести всех эпизодов РРИ, общим количеством дней с ОРИ, итоговым значением ПСВ ($r_s = -0,57$ при $p = 0,0023$, $r_s = -0,53$ при $p = 0,00015$ и $r_s = -0,6$ при $p = 0,00013$ соответственно).

Ежедневный мониторинг ПСВ является самым простым, объективным и достоверным способом оценки стабильности течения БА. Эпизод ОРИ — провоцирующий момент снижения показателей ПСВ. На фоне течения ОРИ у 34,62 % пациентов основной группы 1, у 56,74 % — в группе сравнения и 42,82 % — в основной группе 2 наблюдалось увеличение суточной лабильности показателей ПСВ более чем на 20 % (между утренним и вечерним показателями). Данный факт свидетельствовал о наличии ГРБ при РРИ и потребовал коррекции получаемой терапии.

При изучении итоговых значений основных показателей ФВД, оцененных методом СГ у детей сравниваемых групп, получены достоверные отличия по уровню ФЖЕЛ № 2, ОФВ₁ № 2, ПСВ_{75%} № 2 и индекса Тиффно № 2 (модификация) между пациентами основной группы 1 и группы сравнения (90,03 (86,04; 94,51) и 81,03 (74,06; 86,53) % от должной величины; $p = 0,0000$; 89,00 (82,52; 90,03) и 62,04 (56,54; 70,01) % от должной величины; $p = 0,0006$; 83,04 (80,04; 89,55) и 54,02 (48,05; 60,55) % от должной величины; $p = 0,0079$; 0,94 (0,87;

1,04) и 0,77 (0,65; 0,86) %; $p = 0,0054$ соответственно). В динамике в основной группе 2 произошло ухудшение показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ПСВ_{75\%}$, но статистически значимых изменений не зафиксировано. Данный факт объясняется в том числе увеличением количества эпизодов РРИ за второй период наблюдения.

При оценке ФВД методом КБФГ в начале второго этапа наблюдения при сопоставлении медиан показателей АКРД в низкочастотном, среднечастотном и высокочастотном диапазонах выявлено достоверное отличие показателей A_2 , A_3 между пациентами основной группы 1 и группы сравнения (0,92 (0,61; 1,14) и 1,42 (1,24; 1,74) МкДж, $p < 0,05$; 0,03 (0,025; 0,032) и 0,09 (0,08; 1,01) МкДж, $p < 0,05$ соответственно), между основной группой 2 и группой сравнения (0,91 (0,95; 1,10) и 1,42 (1,24; 1,74) МкДж, $p < 0,05$; 0,03 (0,025; 0,03) и 0,09 (0,08; 1,01) МкДж, $p < 0,05$ соответственно). В итоге второго периода наблюдения в основной группе 2 произошло увеличение показателей АКРД в высокочастотном диапазоне, но статистически значимых изменений не зафиксировано (0,03 (0,025; 0,03) МкДж и 0,055 (0,05; 0,065) МкДж, $p > 0,05$).

Пациенты группы сравнения по итогам второго периода наблюдения имели большую медиану показателя АКРД в высокочастотном диапазоне в отличие от соответствующего показателя пациентов основной группы (0,09 (0,07; 1,01) и 0,027 (0,02; 0,03) МкДж; $p < 0,05$). Медианы всех показателей АКРД в основной группе 1 были сопоставимы с соответствующими показателями здоровых детей. Необходимо отметить, что значимых изменений показателей АКРД внутри каждой группы за второй период не наблюдалось.

Сопоставление результатов оценки ФВД между методом СГ и КБФГ позволило у 15 (75,00 % от количества детей, у которых дополнительно проведено определение ФВД методом КБФГ) пациентов зарегистрировать достоверные отличия. Так, основные показатели функциональной активности легких при проведении СГ у данных детей в 100,00 % случаев не выходили за пределы нормы, а показатели АКРД достоверно отличались от нормативных величин. Отличия преимущественно касались проходимости мелких бронхов и регистрации положительного теста с бронхолитиком. Полученные результаты

были расценены нами как свидетельство скрытых изменений аэродинамики нижних дыхательных путей. Возраст данных пациентов составил 3,7 (3,0; 4,2) года. Таким образом, согласно нашим данным, в возрастной категории от 3 до 4 лет частота регистрации обратимой бронхиальной обструкции и нарушений аэродинамики в нижних дыхательных путях выше при проведении КБФГ. Выявление данных изменений способствует распознаванию бронхообструкции, в том числе на ранних этапах заболевания (доклиническом). Метод КБФГ может служить интегральным индивидуализированным оценочным параметром, а также дополнительным методом клинической и функциональной диагностики при БА у детей. Полученные результаты были расценены нами как показатель большей чувствительности метода в связи с его технической простотой исполнения. Проведение КБФГ с целью выявления незарегистрированных нарушений аэродинамики посредством других методов оценки ФВД способствует оптимизации оценки уровня контроля БА. Респираторный паттерн дает возможность лечащему врачу в качественной и количественной форме и помогает мониторировать динамику патологического процесса, что, в свою очередь, оказывает влияние на объем и длительность получения препаратов базисной терапии. Достижение достаточного контроля БА позволяет снизить риск обострений.

Показатель АКРД в высокочастотном диапазоне (A3) имеет положительную корреляционную связь с таким клиническим параметром, как наличие обострения БА и тяжесть эпизода РРИ за истекший период наблюдения ($r = 0,57$; $p < 0,05$ и $r = 0,53$; $p < 0,05$ соответственно).

В начале исследования по большинству показателей иммунного статуса сравниваемые группы были сопоставимы, отличия касались только уровня $CD19^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов и $CD8^+$ -лимфоцитов ($0,64 (0,46; 0,70) \times 10^9/\text{л.}$ и $0,5 (0,46; 0,60) \times 10^9/\text{л.}$ при $p = 0,0232$; $0,91 (0,56; 1,12) \times 10^9/\text{л.}$ и $0,62 (0,55; 0,91) \times 10^9/\text{л.}$ при $p = 0,0049$ соответственно).

В итоге первого месяца наблюдения при сравнении показателей иммунного статуса между основной группой и группой сравнения выявлены достоверные

отличия по следующим показателям: НСТ (ст) (32,50 (23,00; 64,00) и 19,0 (7,00; 31,00) % соответственно при $p = 0,001177$), sIgA (230,00 (200,00; 260,00) и 150,00 (119,00; 210,00) МЕ/мл. соответственно при $p = 0,0000$). Таким образом, в основной группе, в отличие от группы сравнения, по истечении 1 месяца исследования достоверно был выше уровень НСТ (ст), sIgA, отражающий активацию параметров фагоцитоза, местного иммунитета (врожденный иммунитет). Дополнительно у пациентов основной группы 1 определялся достоверно меньший уровень эозинофилов, чем у пациентов группы сравнения: 0,49 (0,47; 0,60) и 0,70 (0,59; 0,80) $\times 10^9$ /л. соответственно при $p = 0,04$.

Таблица 5.9 — ФРИС в динамике у пациентов сравниваемых групп

Группа	Начало исследования	В динамике	Значимость (p)
Основная группа, n = 50	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-12,00\%}$	$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^{-0,00\%}$ *	$p = 0,01$
	$sIgA_2^{-12,00\%}$	$sIgA_2^{-0,00\%}$ *	$p = 0,01$
	$HCT(cm)_3^{-38,04\%}$ *	$HCT(cm)_3^{-14,06\%}$ *	$p = 0,007$
	$IgE_3^{+76,02\%}$ *	$IgE_3^{+36,04\%}$ *	$p = 0,001$
	$AФнейтр_2^{+58,00\%}$ *	$AФнейтр_2^{+20,04\%}$ *	$p = 0,002$
	$Эозинофилы_2^{+42,06\%}$ *	$Эозинофилы_2^{+14,00\%}$ *	$p = 0,02$
	$Эозинофилы_3^{+20,06\%}$	$Эозинофилы_3^{+12,04\%}$	$p = 0,2$
Группа сравнения, n = 40	$CD3^+ / IL4(ст)_3^{+31,75\%}$ *	$CD3^+ / IL4(ст)_3^{+63,44\%}$ *	$p = 0,005$
	$CD19^+, CD20^+_3^{+9,75\%}$ *	$CD19^+, CD20^+_3^{+23,02\%}$ *	$p = 0,09$
	$CD3^+_2^{+17,54\%}$ *	$CD3^+_2^{+52,52\%}$ *	$p = 0,015$
	$TNK_2^{+12,50\%}$ *	$TNK_2^{+37,53\%}$ *	$p = 0,01$
	$IgM_3^{+14,53\%}$ *	$IgM_3^{+46,35\%}$ *	$p = 0,003$
	$Эозинофилы_2^{+32,54\%}$ *	$Эозинофилы_2^{+67,52\%}$ *	$p = 0,003$

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей между группами.

При составлении ФРИС в основной группе отмечались следующие особенности: уменьшение удельного веса больных, имевших показатель НСТ (ст) с третьей степенью гипофункции, с 38,04 % до 14,06 % ($p = 0,007$), снижение частоты встречаемости второй степени активации уровня IgE с 76,02 % до 36,00 % ($p = 0,05$), уменьшение количества больных со второй степенью активации

АФнейтр с 58,00 % до 20,04 % ($p = 0,04$), снижение частоты встречаемости второй и третьей степени активации уровня эозинофилов с 42,00 % до 14,00 % ($p = 0,008$) и с 20,06 % до 12,04 % ($p = 0,07$) соответственно (врожденный иммунитет).

В группе сравнения в динамике отмечались следующие особенности: увеличение количества пациентов с третьей степенью гиперфункции ($CD3^+$ / IL-4 (ст)) с 31,75 % до 63,44 % ($p = 0,002$), увеличение процентного количества $CD19^-$, $CD20^+$ -лимфоцитов и IgM с третьей степенью гиперфункции с 9,75 до 23,02 % ($p = 0,04$) и с 14,53 до 46,35 % соответственно ($p = 0,007$), возрастание частоты встречаемости второй степени активации уровня $CD3^+$ -лимфоцитов, TNK и эозинофилов с 17,54 до 52,52 % ($p = 0,03$), с 12,50 до 37,53 % ($p = 0,035$) и с 32,54 до 67,52 % ($p = 0,045$) соответственно (таблица 5.9).

Определяется обратная корреляционная зависимость между уровнем sIgA и общим количеством РПИ за последующий период ($r_s = -0,7$ при $p = 0,05$), ($CD3^+$ / IL-4 (ст)) и общим количеством РПИ в сочетании с обострением БА ($r_s = -0,62$ при $p = 0,001$); $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст), общим количеством РПИ и суммой тяжести всех эпизодов РПИ, общим количеством дней с РПИ ($r_s = -0,52$ при $p = 0,0038$, $r_s = -0,61$ при $p = 0,0023$ и $r_s = -0,54$ при $p = 0,0037$ соответственно). Данный факт подтверждает взаимосвязь иммунологических маркеров с частотой и тяжестью РПИ у детей с БА. У детей с БА определяется дисбаланс между врожденным и приобретенным иммунитетом. Применение препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к $CD4^+$ -рецептору, $INF\gamma$ и гистамину в высоких разведениях у пациентов основной группы приводит к стабилизации адаптивного иммунитета, что клинически выражается в меньшей частоте и тяжести эпизодов ОРВИ.

В итоге первого исследования проведена оценка контроля течения БА. Полученные данные предоставлены в таблице 5.10.

Таблица 5.10 — Уровень контроля бронхиальной астмы
в сравниваемых группах в динамике

Группа	Тяжесть течения БА	Контролируемая БА, абс. / %	Недостаточный контроль БА абс. / %
Основная группа (начало исследования), n = 50	Легкая БА	13 / 26,00*	24 / 48,00
	Среднетяжелая БА	3 / 6,00 *	10 / 20,00
Группа сравнения (начало исследования), n = 40	Легкая БА	10 / 25,00	13 / 32,50
	Среднетяжелая БА	5 / 12,50	12 / 30,00
Основная группа через 1 мес., n = 50	Легкая БА	25 / 50,00 *	12 / 24,00
	Среднетяжелая БА	10 / 20,00 *	3 / 6,00
Группа сравнения через 1 мес., n = 40	Легкая БА	8 / 20,00	15 / 37,50
	Среднетяжелая БА	9 / 22,50	8 / 20,00
Основная группа 1 через 3 мес., n = 36	Легкая БА	27 / 75,00 *	6 / 16,66
	Среднетяжелая БА	3 / 8,33 *	-
Основная группа 2 через 3 мес., n = 14	Легкая БА	4 / 28,57	5 / 35,71
	Среднетяжелая БА	5 / 35,71	-
Группа сравнения через 3 мес., n = 40	Легкая БА	9 / 22,50	13 / 32,50
	Среднетяжелая БА	11 / 27,50	7 / 17,50

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей внутри группы, $p < 0,05$.

В представленных в таблице 5.10 данных видна отчетливая тенденция увеличения числа пациентов с достаточным уровнем контроля заболевания в итоге первого месяца наблюдения в основной группе с 26,00 % ($n = 13$) до 50,00 % ($n = 25$) при легком течении заболевания и с 6,00 % ($n = 3$) до 20,00 % ($n = 10$) — при среднетяжелом течении заболевания. В группе сравнения значимых изменений удельного веса детей с достаточным уровнем контроля заболевания не определяется (32,50 % в начале исследования и 37,50 % через 1 мес.). Контролируемого течения БА в итоге первого этапа наблюдения удалось достигнуть у 21 пациента (23,33 % от общего количества детей из двух групп), 19 из них числились в основной группе (90,47 %).

В средних значениях иммунологических показателей у детей с улучшением контроля течения БА достоверных изменений за период наблюдения не отмечено,

хотя отмечалась тенденция к уменьшению медианы уровня IgE с 150,00 (90,00; 210,00) до 120,00 (80,00; 170,00) МЕ/мл. и уровня эозинофилов с 0,68 (0,61; 0,81) до 0,49 (0,43; 0,57) $\times 10^9$ /л. При составлении ФРИС дополнительно найдены достоверные результаты по изменению уровня CD3⁺ / INF γ (ст), IgM и CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов.

Формула иммунных реакций у детей с улучшением контроля БА имела вид:

$$CD3^+ / INF\gamma(cm)_2^- CD3^+ / IL4(ст)_2^+ IgM_2^+ IgE_2^+ Эоз_2^+ . \quad (11)$$

Данные частотного анализа при улучшении уровня контроля течения БА выявили уменьшение количества пациентов с угнетением уровня sIgA (p = 0,004); CD4⁺-лимфоцитов (p = 0,05); CD3⁺ / INF γ (ст) (p = 0,03); сокращение числа детей с гиперфункцией показателя CD3⁺ / IL-4 (ст) (p = 0,002), IgE (p = 0,001), IgM (p = 0,007), эозинофилов (p = 0,002) и CD19⁺-, CD20⁺-лимфоцитов (p = 0,004) (таблица 5.11).

Расчет ИРИ у пациентов с улучшением контроля БА показал, что в динамике происходило увеличение медианы показателя отношения CD4⁺ / CD8⁺ с 0,8 \pm 0,01 до 1,3 \pm 0,15 (p < 0,05), (CD3⁺ / IL-2 (ст)) / CD3⁺ / IL-4 (ст)) с 28,0 \pm 4,5 до 35,0 \pm 5,0 (p > 0,05) и уменьшение медианы показателя отношения (CD3⁺ / IL-4 (ст)) / (CD3⁺ / INF γ (ст)) с 0,09 \pm 0,01 до 0,05 \pm 0,01 (p < 0,05).

Таблица 5.11 — Динамика ФСИР у пациентов с улучшением контроля бронхиальной астмы за месяц наблюдения

Группа	Начало исследования	В динамике	Значимость (p)
Пациенты с улучшением контроля течения БА, n = 21	s IgA ₂ ^{-39,1%}	s IgA ₂ ^{-0,0%}	p = 0,004
	CD3 ⁺ / IL4(cm) _{2;3} ^{+78,3%}	CD3 ⁺ / IL4(cm) ₂ ^{+21,7%}	p = 0,002
	CD4 + Л ₂ ^{-26,1%}	CD4 + Л ₂ ^{-0,0%}	p = 0,05
	IgE _{2;3} ^{+60,8%}	IgE ₂ ^{+17,4%}	p = 0,001
	CD3 ⁺ / INF γ (cm) ₂ ^{-59,5%}	CD3 ⁺ / INF γ (cm) ₂ ^{-21,7%}	p = 0,03
	IgM _{2;3} ^{+65,1%}	IgM ₂ ^{+21,7%}	p = 0,007
	CD19, CD20 _{2;3} ^{+52,2%}	CD19, CD20 _{2;3} ^{+13,0%}	p = 0,004
	Эозинофилы _{2;3} ^{+63,0%}	Эозинофилы _{2;3} ^{+19,2%}	p = 0,002

Примечание: p — статистическая значимость результатов при сравнении показателей внутри группы в динамике.

Снижение медианы $CD3^+ / IL-4$ (ст), $(CD3^+ / IL-4$ (ст)) / $(CD3^+ / INF\gamma$ (ст)), более высокая медиана $CD4^+ / CD8^+$ и $(CD3^+ / IL-2$ (ст)) / $(CD3^+ / IL-4$ (ст)) указывают на активизацию Th1-пути реализации иммунного ответа у детей с контролируемым течением БА. Четверть пациентов данной группы имели повышенный уровень эозинофилов и IgE, что объясняется аллергической природой заболевания. Таким образом, у пациентов с улучшением контроля течения бронхиальной астмы происходит переключение иммунных реакций с Th2- на Th1-тип, что важно при защите от вирусных инфекций.

В итоге первого месяца наблюдения пациенты основной группы, в отличие от группы сравнения, имели достоверно меньшую частоту эпизодов РПИ (38,00 против 85,00 %; $p = 0,0004$). На фоне приема исследуемого препарата преобладали легкие формы ОРВИ (42,10 против 20,50 %; $p = 0,01$), частота обострений БА регистрировалась достоверно реже (10,00 % пациентов — в основной группе и 37,50 % — в группе сравнения; $p < 0,05$), медиана времени (дни) до нового эпизода ОРВИ была значительно больше (23,00 против 10,00 дней; $p = 0,05$). У пациентов основной группы в динамике отмечалось улучшение показателей функции внешнего дыхания, и в итоге первого месяца наблюдения увеличилось количество пациентов с достаточным уровнем контроля БА за счет, прежде всего, уменьшения частоты и тяжести эпизодов ОРВИ (с 32,00 ($n = 16$) до 70,00 % ($n = 35$) пациентов). В группе сравнения, напротив, наблюдалась тенденция увеличения количества детей с неконтролируемым течением БА (с 27,50 % ($n = 11$) до 45,00 % ($n = 18$) пациентов). У пациентов с улучшением контроля течения бронхиальной астмы происходило переключение иммунных реакций с Th2- на Th1-тип, что важно при защите от вирусных инфекций.

На протяжении 2-го этапа наблюдения (курс приема исследуемого препарата составил 4 мес.) у пациентов основной группы 1 сохранялась тенденция к уменьшению частоты эпизодов ОРВИ (с 27,73 до 19,43 %), их суммарной тяжести (с 8,00 (5,00; 10,00) до 2,00 (1,00; 3,50) баллов). Медиана времени до первого эпизода ОРВИ в течение 3-х месяцев наблюдения у пациентов основной группы 1 составила 58,00 (30,00; 90,00) дней.

Метод множественного сравнения средних рангов показал, что пациенты основной группы 1 за второй этап наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой формы в сравнении с пациентами группы сравнения ($p_{1-2} = 0,0002$ и $p_{1-2} = 0,0173$ соответственно). В группе сравнения за обозначенный период наблюдения, напротив, отмечалась тенденция увеличения частоты и тяжести эпизодов РРИ: доля детей с РРИ составила 53,6 %, 48,7 %, 51,2 % ежемесячно от общего количества детей в группе, суммарная тяжесть эпизодов РРИ составила 9,0 (6,5; 11,0), 9,5 (7,5; 12,0), 12 (10,0; 13,5) баллов ежемесячно. Медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения у пациентов группы сравнения составила 25,0 (12,0; 39,0) дней.

В основной группе 2, где пациенты через 1 месяц планово завершили прием исследуемого препарата, не отмечалось уменьшения частоты эпизодов РРИ за последующие 3 месяца наблюдения. Суммарная тяжесть всех эпизодов РРИ в данной группе в динамике была меньше, чем в группе сравнения, и значимо не возрастала (8,50 (6,00; 10,00), 9,50 (8,00; 11,00), 9,00 (7,00; 10,50) баллов). Медиана времени до первого эпизода ОРИ в течение 3-х месяцев наблюдения составила 33,00 (21,00; 39,00) дня.

Клиника ОРИ при недостаточном контроле БА отличалась достоверно большей суммарной частотой обострений БА, чем при достаточном ее контроле (72 эпизода ОРИ против 18 эпизодов ОРИ соответственно; $p < 0,05$). Все эпизоды обострений БА требовали назначения ингаляционной противовоспалительной и бронхолитической терапии на срок от 3 до 7 дней. Госпитализаций пациентов по данному поводу не потребовалось. У пациентов с достаточным контролем БА чаще обострение хронического заболевания провоцировала ОРИ среднетяжелой формы (14 эпизодов ОРИ, что составило 77,82 % от общего количества ОРИ у пациентов с контролируемой БА). Обострений БА на фоне легкой формы ОРИ не зафиксировано. У пациентов с недостаточным контролем БА чаще ее обострения были при среднетяжелой форме ОРИ (33 эпизода ОРИ, что составило 45,84 % от общего количества ОРИ у пациентов с недостаточным контролем БА). Однако обострение БА при недостаточном ее контроле мог провоцировать эпизод ОРИ

легкой формы у 38,90 % пациентов. Небольшой процент обострений БА на фоне тяжелой формы ОРИ связан, прежде всего, с нечастой встречаемостью ее у обследуемых пациентов. Тяжелые формы ОРИ с присоединением вторичной инфекции сопровождались необходимостью проведения курса АБТ.

Метод множественного сравнения средних рангов показал, что пациенты с контролируемой БА за весь период наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой форм в сравнении с пациентами с недостаточным уровнем контроля БА ($p_{1-2} = 0,007$ и $p_{1-2} = 0,014$ соответственно). Суммарная тяжесть всех эпизодов РРИ у детей с недостаточным контролем БА составила 14,00 (10,00; 15,50), с контролируемой БА — 4,50 (3,50; 6,50) балла.

В основной группе 1 в итоге второго этапа наблюдения прослеживалось увеличение количества детей с контролируемым течением БА до 83,33 % ($n = 30$). У данных пациентов проводилась коррекция препаратов базисной терапии по рекомендациям соответствующих согласительных документов [36; 100; 222]. Из 30 детей у 27 (75,00 % — от общего количества пациентов в группе, 90 % — от пациентов с достижением контролируемого течения БА) был пересмотр базисной терапии в сторону уменьшения ее объема; 3 пациента остались на прежнем объеме получаемой терапии.

При включении в исследование у пациентов был рассчитан ИИ, его медиана составила 1,7 (1,0; 2,6). В связи с тем, что длительность наблюдения за пациентами, согласно дизайну исследования, составила 4 мес., то для возможности сравнения эпидемиологической эффективности исследуемого препарата был рассчитан индекс резистентности ИР (см. гл. 2). У пациентов, включенных в исследование, за предыдущий сезон эпидемиологического неблагополучия по ОРИ медиана ИР была низкой (0,6 (0,5; 0,65)). У пациентов основной группы 1 в итоге второго этапа наблюдения (4 мес. приема исследуемого препарата) ИР у 83,3 % ($n = 30$) пациентов нормализовался, что сопровождалось достижением достаточного контроля течения БА по всем необходимым критериям оценки. Особенности в возрастном составе пациентов с улучшением ИР не обнаружено; медиана возраста составила 4,7 (3,0; 6,9). Пациенты группы сравнения, напротив, в итоге наблюдения имели низкий ИР в

70,0 % случаев ($n = 28$), а у 30,0 % детей ИР нормализовался ($n = 12$). Медиана возраста у данных пациентов составила 6,2 (5,8; 6,9) года. Возможно, увеличение резистентности к ОРИ у пациентов группы сравнения связано с возрастными особенностями становления иммунной системы, так как медиана их возраста была достоверно больше, чем у пациентов основной группы 1, у которых нормализовался ИР (6,20 (5,80; 6,90) против 4,70 (3,02; 6,00) лет соответственно; $p = 0,04$).

С целью получения информации по наличию пролонгированного протективного эффекта курса исследуемого препарата через год проведен ретроспективный анализ данных на предмет резистентности к ОРИ и динамики уровня контроля БА в выделенных группах пациентов. Приведены данные, полученные путем беседы с законными представителями ребенка и ретроспективного анализа медицинской документации — выкипировки данных из истории развития ребенка (ф. № 112/у).

На фоне приема исследуемого препарата с трансформацией режима его дозирования происходило уменьшение частоты эпизодов РРИ у детей с БА, снижение частоты обострений БА, вызванных респираторными вирусами, то есть оказывалось положительное влияние на уровень контроля БА. Достижение и поддержание контроля течения БА является первоочередной задачей терапии данного заболевания. После прекращения приема исследуемого препарата не отмечено длительного протективного эффекта, чем объясняется отсутствие статистически значимых различий между показателями, отражающими резистентность к РРИ, у пациентов основной группы и группы сравнения. Напротив, применение исследуемого препарата дает возможность не только снизить кратность эпизодов ОРИ, но и частоту приема АБ-препаратов, частоту госпитализаций.

Таким образом, значимый клинический эффект исследуемого препарата наблюдается только при настоящем его применении. Достоверного пролонгированного терапевтического и профилактического эффекта препарата после его отмены мы не наблюдали. На основании полученных данных следует сделать вывод, что продление профилактического курса приема исследуемого

препарата до 4 месяцев с трансформацией режима его дозирования имеет объективные причины: длительность периода неблагополучия по ОРИ, составляющая 4 месяца; наличие доказанной клинической эффективности препарата только в период его приема за счет снижения частоты и тяжести эпизодов ОРИ; отсутствие указанных эффектов исследуемого препарата после отмены курса.

Получен патент на изобретение математической формулы расчета риска эпизодов РРИ у детей дошкольного возраста с БА (№ 26152824, апрель 2017 г.).

В результате использования дискриминантного анализа была рассчитана формула, позволяющая прогнозировать с вероятностью 81,00 % развитие повторных эпизодов ОРИ у детей с БА с целью своевременной их реабилитации.

В нашем исследовании проведена проверка чувствительности и специфичности формулы на отдельной тестовой выборке пациентов дошкольного возраста с БА ($n = 30$). Высокий риск рецидивирующих эпизодов ОРИ, согласно полученным данным, имел 21 пациент (70,00 %), низкий риск — 9 (30,00 %). Реализовали прогнозируемый эффект из 21 пациента 19 (90,00 %); то есть чувствительность прогностической формулы составила 90,00 %. Из 9 пациентов с низким риском рецидивирующих эпизодов ОРИ реализовали прогноз 6 пациентов (66,00 %), то есть специфичность прогностической формулы составила 66,00 %.

Основные значимые прогностические критерии: наличие эпизодов ОРИ за предшествующий месяц, наличие обострений БА на фоне ОРИ за предшествующий месяц, измененный уровень эозинофилов в ОАК, отягощенный акушерский анамнез у матери, измененный уровень $INF\gamma$ в иммунологическом анализе крови.

Данную прогностическую формулу можно использовать как для детей с низким, так и с достаточным индексом резистентности.

ВЫВОДЫ

1. **Недостаточный контроль** бронхиальной астмы сопровождался низким индексом резистентности к острым респираторным инфекциям (OR 12,600 (95 % ДИ: 4,319–36,759)), поливалентной сенсibilизацией (OR 2,967 (95 % ДИ: 1,302–6,760)); наличием двух и более фоновых аллергических заболеваний (OR 20,432 (95 % ДИ: 7,428–56,202)), одновременной чувствительностью к двум и более триггерам (OR 9,788 (95 % ДИ: 3,507–27,319)). **Контролируемое течение** бронхиальной астмы сопровождалось монокомпонентной сенсibilизацией (OR 25,108 (95 % ДИ: 8,098–77,845)), наличием одного фонового аллергического заболевания (OR 20,432 (95 % ДИ: 7,432–56,202)), чувствительностью к одному триггеру (OR 10,406 (95 % ДИ: 4,067–26,400)).

Самые частые провокаторы обострений бронхиальной астмы: рекуррентные респираторные инфекции (OR 8,283 (95 % ДИ: 1,626–42,210)), физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности (OR 6,044 (95 % ДИ: 2,335–15,649)), воздействие холодного воздуха (OR 5,340 (95 % ДИ: 2,151–13,256)).

2. Сочетание повышения показателя акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне, отражающего состояние проходимости мелких бронхов, и наличие положительного теста с бронхолитическим препаратом являлось наиболее ранним маркером ухудшения контроля бронхиальной астмы и развития ее обострения.

3. **Недостаточный контроль** бронхиальной астмы сопровождался дисбалансом иммунокомпетентных клеток, проявляющимся повышением уровня CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих IL-4 (52,13 %) и снижением CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих INF γ (47,94 %), что характерно для Th2-типа иммунных реакций. **Контролируемое течение** бронхиальной астмы сопровождалось нормальным уровнем CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих INF γ (75,76 %) и снижением CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих IL-4 (76,60 %), что свидетельствовало об активации Th1-типа иммунных реакций.

4. Профилактический прием при рекуррентных респираторных инфекциях препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину длительностью 4 месяца способствовал сокращению частоты острых респираторных инфекций или развитию их легких форм с неосложненным течением, улучшению показателей функции внешнего дыхания, снижению дисбаланса в показателях иммунного статуса, что создало условия к повышению уровня контроля БА с 32,00 % до 83,33 %, уменьшению объема базисной терапии БА у 75,00 % пациентов.

5. По данным катамнеза, через год среди пациентов основной группы 1, в отличие от группы сравнения, чаще проводился пересмотр базисной терапии бронхиальной астмы в сторону уменьшения ее объема в связи с достижением контроля заболевания (76,19 % и 19,23 % соответственно ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс диагностических мероприятий по динамическому контролю функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой при рекуррентных респираторных инфекциях рекомендуется дополнить бронхофонографией.

2. В период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями детям дошкольного возраста с бронхиальной астмой рекомендуется использовать препарат с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину в течение 4-месячного профилактического курса.

3. С целью своевременной профилактики эпизодов острых респираторных инфекций и связанных с ними обострений бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста рекомендуется применять формулу прогноза рекуррентных респираторных инфекций, достоверность которой составляет 81,00 %.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АД	– атопический дерматит
АЗ	– аллергическое заболевание
АР	– аллергический ринит
АБ	– антибиотики
АБТ	– антибактериальная терапия
АКРД	– акустическая работа дыхания
АФнейтрофилов	– активность фагоцитоза нейтрофилов
А1, А2, А3	– показатели акустической работы дыхания в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (А1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (А2) и высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (А3) диапазонах при проведении БФГ
БА	– бронхиальная астма
БОС	– бронхообструктивный синдром
БФГ, КБФГ	– бронхофонография, компьютерная бронхофонография
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВСД	– вегетососудистая дистония
ГРБ	– гиперреактивность бронхов
ГЭР	– гастроэзофагеальный рефлюкс
ДАИ	– дозированный аэрозоль
ДДУ	– детское дошкольное учреждение
ДП	– дыхательные пути
ЖЕЛ	– жизненная емкость легких
ИДС	– иммунодефицитного состояния
ИИ	– индуктор интерферона
ИКК	– иммунокомпетентные клетки
ИМТ	– индекс массы тела
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
К1, К2, К3	– коэффициенты, выражающие отношения работы дыхания в соответствующем диапазоне к суммарному паттерну дыхания; при этом: К1 отражает акустическую работу дыхания в диапазоне от 0,2 до 1,2 кГц, К2 — в

диапазоне от 1,2 до 5,0 кГц, КЗ — в диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц.

КБДА	– комплекс бронхографический диагностический автоматизированный
кГц	– единица измерений частотного диапазона колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
МАУ «ДГКБ № 9»	– муниципальное автономное учреждение «Детская городская клиническая больница № 9»
мВт/Гц	– единица измерений амплитуды колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
МЗ РФ	– министерство здравоохранения Российской Федерации
ОАА	– отягощенный акушерский анамнез
ОАК	– общий анализ крови
ОБО	– обратимая бронхиальная обструкция
ОИДП	– острая инфекция дыхательных путей
ОРИ	– острая респираторная инфекция
Отсроченность	– количество дней без эпизодов ОРИ за обозначенный период наблюдения
ОРИ	– острая респираторная инфекция
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха в секунду
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ПСВ	– проходимость бронхов крупного, среднего, мелкого калибра
25 %-50 %-75 %	
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПФМ	– пикфлоуметрия
РВ	– риновирус
РКИ	– рандомизированное клиническое исследование
РРИ	– рекуррентные респираторные инфекции
РСВ	– рино-синцитиальный вирус
СГ	– спирография
СИР	– степень иммунологических реакций
СЛБ	– суточная лабильность бронхов
СМП	– скорая медицинская помощь

с.	– секунда, единица измерений временного диапазона колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
ЧБД	– часто болеющие дети
ФАТ	– фактора активации тромбоцитов
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная ёмкость легких
ФРИС	– формула реакции иммунной системы
CD19 ⁺ , CD20 ⁺	– В-лимфоциты
CD3 ⁺	– Т-лимфоциты
CD3 ⁺ / IL-2 (ст)	– CD3 ⁺ -лимфоциты, синтезирующие интерлейкин 2 стимулированный
CD3 ⁺ / IL-4 (ст)	– CD3 ⁺ -лимфоциты, синтезирующие интерлейкин 4 стимулированный
CD4 ⁺	– Т-хелперы
CD8 ⁺	– Т-цитотоксические лимфоциты
IgG, A, M, E	– иммуноглобулины классов G, A, M, E.
CD3 ⁺ / INF γ (ст)	– CD3 ⁺ лимфоциты, синтезирующие интерферон гамма стимулированный
GINA	– глобальная инициатива по бронхиальной астме
IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13	– интерлейкины
ISAAC	– международное исследование астмы и аллергии у детей
PRACTALL	– международные рекомендации по астме у детей
Th2	– Т-хелперы 2 типа
Th1	– Т-хелперы 1 типа
TNK	– фактор некроза опухоли
Rs	– корреляции Спирмена
sIgA	– секреторный IgA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аваева, С. Д. Сравнительная характеристика методов оценки функции внешнего дыхания у детей / С. Д. Аваева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 812-813.
2. Адильбекова, Б. Б. Течение и прогнозирование исходов бронхиальной астмы в зависимости от влияния этиологических факторов : дис...доктора медицинских наук : 6D110100 / Адильбекова Бибигуль Болатовна ; [Место защиты: АО «Медицинский университет Астана»]. – Астана, 2014. – 152 с.
3. Адо, А. Д. Общая аллергология / А. Д. Адо. – Москва : Медицина, 1970. – 350с.
4. Альбицкий, В. Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1986. – 181, [2] с.; 20 см.
5. Актуальная тактика ведения детей с бронхиальной астмой / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 6. – С. 443-458.
6. Аспирян, Е. Г. Характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей / Е. Г. Аспирян, Н. Д. Титова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 52-57.
7. Афанасьева, О. И. Прогнозирование обострения хронических бронхолёгочных заболеваний при гриппе у детей / О. И. Афанасьева // Журнал инфектологии. – 2015. – № 1. – С. 53-58.
8. Бронхиальная астма : руководство для врачей / Л. С. Намазова-Баранова ; под ред. Л. С. Намазовой-Барановой ; Союз педиатров России [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2014. – 62 с. : ил., портр., табл.; 24 см. – ISBN 978-5-906332-27-1. – Текст : непосредственный.
9. Билибина, С.В. Клинико-микробиологическая и иммунологическая характеристика различных форм бронхиальной астмы : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 03.02.03, 14.01.04 / Билибина Светлана

Владимировна ; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2012. – 24 с.

10. Блинкова, Е. Ю. Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста при ступенчатой терапии : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.43 / Блинкова Елена Юрьевна ; [Место защиты: Кур. гос. мед. ун-т МЗ РФ]. – Курск, 2013. – 22 с.

11. Брейкин, Д. В. Показатели пиковой скорости выдоха у здоровых детей: стандартная шкала Wright и европейская шкала EN 13826 (EN 23747) / Д. В. Брейкин, Д. С. Коростовцев // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 19-23.

12. Брейкин, Д. В. Показатели пиковой скорости выдоха у здоровых детей и подростков и у больных бронхиальной астмой: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.01.08: / Брейкин Дмитрий Владимирович ; [Место защиты: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет]. – Санкт-Петербург, 2014. – 26 с.

13. Бродская, О. Н. Легкая бронхиальная астма. Клинические рекомендации и реальная клиническая практика / О. Н. Бродская // Медицинский совет. – 2017. – № 18. – С. 95-101.

14. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Фарматека. – 2014. – № 1. – С. 33-39.

15. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой раннего возраста / Н. А. Геппе, Н. А. Селиверстова, В. С. Малышев [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 38-41.

16. Бронхофонография в педиатрии / Н. А. Геппе, В. С. Малышева, Л. С. Старостина [и др.] – Москва, 2012. – 44 с.

17. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме / Ю. А. Лерхендорф, О. Ф. Лукина, Т. Н. Петрениц В. М. Делягин // Практическая медицина. – 2017. – № 2 (103). – С. 134-137.

18. Булгакова, В. А. Научное обоснование и эффективность иммунопрофилактики вирусной и бактериальной инфекции у детей с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.09, 14.00.36 / Булгакова Виля Ахтямовна ; [Место защиты: Науч. центр здоровья детей РАМН]. – Москва, 2009. – 50 с.
19. Булгакова, В. А. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции при бронхиальной астмы у детей / В. А. Булгакова // Российский педиатрический журнал. 2008. – № 6. – С. 13-16.
20. Валиева, С. Т. Характеристика основных показателей системного и локального иммунитета детей с бронхиальной астмой / С. Т. Валиева // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 8-11.
21. Вальчук, И. Н. Распространенность бронхиальной астмы и острых респираторных инфекций среди детей / И. Н. Вальчук, Г. Н. Чистенко // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 9. – С. 29-32.
22. Великорецкая, М. Д. Рекуррентные респираторные инфекции у детей / М. Д. Великорецкая // Медицинский совет – 2017. – № 9. – с. 124-130.
23. Вереvщиков, В. К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона / В. К. Вереvщиков, В. М. Борзунов, Е. К. Шемякина // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – № 56. – С. 23-26.
24. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона / О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина, С. В. Зайцева [и др.] // Педиатрия. – 2017. – № 96 (2). – С. 99-105.
25. Вирус-индуцированная бронхиальная астма у детей: состояние проблемы и пути ее решения / В. А. Клименко, Л. М. Адарюкова, О. Н. Плахотная [и др.] // Астма и аллергия. – 2011. – № 4. – С. 50–57.
26. Вишнёва, Е. А. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? / Е. А. Вишнёва, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 6 (1). – С. 51-54.

27. Возможности раннего начала лечения ОРВИ у детей / Н. А. Геппе, Н. А. Крылова, Т. И. Елисеева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 5. – С. 103-107.

28. Возможности применения противовирусного препарата кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста / Ф. С. Харламова, О. В. Кладова, В. Ф. Учайкин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 53. – С. 26-35.

29. Гапоненко, В. П. Особенности иммунного статуса у детей с атопической бронхиальной астмой в зависимости от уровня контроля терапии / В. П. Гапоненко, С. В. Бочанцев, И. В. Сазонова // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 13-18.

30. Гельман, В. Я. Компьютерный анализ медицинских данных для аспирантов / В. Я. Гельман ; СП. МАПО. – Санкт-Петербург, 1999. – 59 с.

31. Геппе Н. А. Жидкая лекарственная форма эргоферона – эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного клинического исследования / Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, А. Н. Галустян [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – № 59. – С. 8-16

32. Геппе, Н. А. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / Н. А. Геппе, В. С. Малышева. – Москва, 2016. – 108 с.

33. Геппе, Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTALL / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 1. – С. 60–67.

34. Геппе, Н. А. Ретроспективная оценка опыта применения анаферона для профилактики и лечения ОРВИ у детей из групп риска, находящихся на стационарном лечении / Н. А. Геппе, Г. А. Лыскина, О. И. Виноградова // Педиатрия. – 2009. – №5 (56). – С. 16-20.

35. Гирина, А. А. Эффективность иммунопрофилактики ОРВИ и гриппа у детей с бронхиальной астмой: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Гирина Асия

Ахмедовна ; [Место защиты: Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ]. – Москва, 2009. – 125 с.

36. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы : 14 пересмотр : Пер. с англ. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с., ил.

37. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью / Всемирная организация по здравоохранению — Режим доступа: https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical_activity_intensity/ru/ (дата последнего обращения: 30.11.2020) : Текст : электронный.

38. Гурьева, Л. Л. Прогнозирование контроля атопической бронхиальной астмы в детском возрасте : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.08 / Гурьева Лариса Львовна ; [Место защиты: Башкирский государственный медицинский университет]. – Уфа, 2015. – 47 с.

39. Гусейнов, А. А. Акустический (бронхофонографический) контроль качества лечения больных бронхиальной астмой / А. А. Гусейнов // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 89-91.

40. Гусейнов, А. А. Возможности применения бронхофонографии при проведении бронходилатационных тестов / А. А. Гусейнов, З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2010. – № 6. – С. 73-77.

41. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Ю. Г. Левина, Н. И. Вознесенская, А. Ю. Томилова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 60-72.

42. Динамика качества жизни пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне лечения омализумабом / Е. А. Добрынина, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.] // Педиатрия. – 2017. – № 96 (2). – С. 33-40.

43. Добрынина, О. Д. Оптимизация прогнозирования и ранней диагностики бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Добрынина Олеся Дмитриевна ; [Место защиты: Перм. гос. мед. ун-т им. акад. Е.А. Вагнера]. – Пермь, 2019. – 24 с.

44. Елисеева, Т. И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей / Т. И. Елисеева, И. И. Балаболкин // СТМ J. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 168-183.
45. Ершов, Ф. И. Интерфероны и их индукторы / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – Москва : Изд. «Гэотар», 2005. – 368 с.
46. Жаков, Я. И. Профилактическая эффективность препарата рекомбинантного интерферона альфа при бронхиальной астме у детей / Я. И. Жаков, Е. Е. Минина, Л. В. Медведева // Детские инфекции. – 2019. – № 18 (3). – С. 25-30.
47. Жигарловский, Б. А. Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ : дис. ... кандидата медицинских наук / Жигарловский Бронеслав Андреевич ; [Место защиты: ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека]. – Москва, 2019. – 256 с.
48. Зайцева, О. В. Лечение и профилактика вирусиндуцированной бронхиальной астмы у детей / О. В. Зайцева // Рациональная фармакотерапия. – 2016. – №7. – С. 8-10.
49. Заплатников, А. Л. COVID-19 и дети / А. Л. Заплатников, В. И. Свинцицкая // РМЖ. – 2020. – № 1. – С. 1–3.
50. Заплатников, А. Л. Индукторы интерферонов. Противовирусные и иммуномодулирующие эффекты в клинике детских инфекций / А. Л. Заплатников, С. М. Харит, В. А. Петров // Поликлиника. – 2009. – № 5. – С. 100-104.
51. Зарипова, Т. Н. Особенности течения бронхиальной астмы разных фенотипов / Т. Н. Зарипова, И. И. Антипова, Г. Г. Решетова // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 3. – С. 46-50.
52. Застрожина, А. К. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей / А. К.

Застрожина, И. Н. Захарова, Д. А. Сычев // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 160-165.

53. Захарова, И. А. Клинико-иммунологическая характеристика обострений бронхиальной астмы : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.43 / Захарова Инна Александровна ; [Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т]. – Самара, 2009. – 26 с.

54. Зубкова, И. В. Хламидийная и микоплазменная инфекции при атопической бронхиальной астме у детей / И. В. Зубкова, В. А. Булгакова // Инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 56-60.

55. Изучение полиморфизма цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А и ТНФа у больных с инфекционно-зависимой бронхиальной астмой / Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов, О. А. Левашова М. В. Осипова // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2013. – № 1. – С. 53-58.

56. Ильенкова, Н. А. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы у детей и ее течении / Л. В. Степанова, О. С. Коноплева, М. В. Федоров // Педиатрия. – 2020. – 99 (2). – С. 249-255.

57. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот, А. Ройт. – Москва, 2007. – 555 с.

58. Иммунные механизмы реализации вирус-индуцированного и аллерген-индуцированного фенотипов бронхиальной астмы у детей / Е. В. Просекова, Т. С. Ситдикова, М. С. Долгополова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (2). – С. 170-179. – Doi 10.20538/1682-0363-2017-2-170-179.

59. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергических заболеваниях / В. С. Свиридова, В. В. Климов, А. А. Денисов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 3 (39). – С. 38-47.

60. Кайдашев, И. П. Т-клеточная регуляция при атопических заболеваниях / И. П. Кайдашев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 9-10. – С. 18–21.

61. Камаев, А. В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы / А. В. Камаев, И. В. Макарова, О. В. Трусова // Педиатрия. – 2018. – № 97 (2). – С. 61-67.
62. Катосова, Л. К. Роль хламидийной инфекции при бронхиальной астме у детей. / Л. К. Катосова, Т. В. Спичак // Педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 19-26.
63. Клинико-функциональные предикторы неконтролируемого течения бронхиальной астмы / Е. А. Собко, И. В. Демко, О. П. Ищенко [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 28 (1). – С. 43-49. – <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-1-43-49>.
64. Клиническая лаборатория диагностики: учебное пособие / А. А. Кишкун – Москва : ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 976 с.
65. Козулина И. С. Метапневмовирус – один из лидирующих вирусов, вызывающий респираторные заболевания у детей / И. С. Козулина, Г. А. Самсыгина, Е. И. Исаева // Педиатрия. – 2011. – № 2. – С. 108-112.
66. Колосова, Н. Г. Подходы к терапии бактериальных инфекций дыхательных путей с учетом данных о микробиоте / Н. Г. Колосова, Н. А. Геппе, И. А. Дронов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – 31 (64). – С. 125-129.
67. Колхир, П. В. Доказательная аллергология – иммунология / П. В. Колхир. – Москва, 2010. – 527 с.
68. Коростовцев, Д. С. Сравнение пиковой скорости выдоха у здоровых детей и детей, страдающих бронхиальной астмой / Д. С. Коростовцев, Д. В. Брейкин // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 102-106.
69. Косенко, И. М. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии / И. М. Косенко // Педиатрия. – 2018. – № 1. – С.51-56. – Doi: 10.26442/2413-8460_2018.1.51 -56.
70. Косенкова, Т. В. Бронхиальная астма и ожирение у детей / Т. В. Косенкова, В. П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 62-83.

71. Костина, Е. М. Дифференцированное применение бактериальных иммунокорректоров у больных с инфекционно-обусловленной бронхиальной астмой: методические рекомендации / Е. М. Костина, Б. А. Молотиллов ; ГБОУ ДПО ПИУВ Минздрава России. – Пенза, 2013. – 114 с.

72. Костина, Е. М. Специфическая и неспецифическая иммунотерапия некоторых клинико-патогенетических вариантов бронхиальной астмы : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.03.09 / Костина Елена Михайловна ; [Место защиты: Моск. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского МЗ РФ]. – Москва, 2014. – 59 с.

73. Красильникова, С. В. Мультиморбидность патологии верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой / С. В. Красильникова, Т. И. Елисеева, Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2018. – № 97 (2). – С. 19-26.

74. Крючко, Т. А. Роль генетических факторов в развитии тяжелой атопической бронхиальной астмы у детей / Т. А. Крючко, Ю. А. Вовк, О. Я. Ткаченко // Здоровье ребенка. – 2012. – № 5 (40). – С. 58-62.

75. Кунельская, Н. Л. Алгоритм выбора терапии при бактериальной инфекции верхних дыхательных путей у детей / Н. Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлова, М. И. Кулагина // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 45-47. – Doi: 10.21518/2079-701X-2015-3-45-47.

76. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.

77. Куркина, А. И. Современные аспекты фармакотерапии и профилактики ОРВИ / А. И. Куркина, К. Э. Клименко // Медицинский совет. – 2015. – №1. – С. 95-102.

78. Лебедеенко, А. А. Нейрогуморальные аспекты обострения бронхиальной астмы у детей / А. А. Лебедеенко, А. А. Семерник // Пульмонология. – 2013. – № 5. – С. 36-39.

79. Лебедеенко, А. А. Фармакоэпидемиологический мониторинг и прогнозирование течения бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... доктора

медицинских наук : 14.01.08 / Лебеденко Александр Анатольевич ; [Место защиты:Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2012. – 42 с.

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

81. Лещенко, И. В. Влияние контроля над бронхиальной астмой на кардиоваскулярные нарушения у детей раннего школьного возраста / И. В. Лещенко, Ю. Л. Баженова, С. А. Царькова // Пульмонология. – 2020. – № 30 (1). – 23-30. – Doi: [org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-23-30](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-1-23-30).

82. Лещенко, И. В. Бронхиальная астма: простые решения сложных вопросов / И. В. Лещенко, И. И. Баранова // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 52-57. – Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-52-57>.

83. Лопухова, В. А. Оптимизация фармакотерапии больных бронхиальной астмой на основании фармакоэпидемиологического исследования : дис. ... доктора медицинских наук : 14.03.06 / Лопухова Виктория Александровна; [Место защиты:Волгоградский гос. мед. университет. – Волгоград, 2013. – 239 с.

84. Магомедова, К. А. Опыт применения бронхофонографии для диагностики гипервентиляционного синдрома / К. А. Магомедова, А. А. Гусейнов, Н. У. Чамсутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2019. –Т.100, № 3. – С. 524-529. – Doi: [10.17816/KMJ2019-524](https://doi.org/10.17816/KMJ2019-524).

85. Майоров, Р. В. Использование прогностических программ для выявления детей из группы риска по частой заболеваемости респираторными инфекциями / Р. В. Майоров, Д. П. Дербенев // Социальные аспекты здоровья населения. – 2014. – № 5. – С. 210- 229.

86. Майоров, Р. В. Оптимизация организации профилактики частоты возникновения респираторных заболеваний на основе прогностических программ скринингового выявления детей, имеющих высокий риск вхождения в группу часто болеющих детей респираторными инфекциями : автореф. дисс. ... доктора медицинских наук : 14.02.03 / Майоров Роман Владимирович ; [Место защиты:

Центр. науч.-исслед. ин-т организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ]. – Москва, 2015. – 48 с.

87. Малюжинская, Н. В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста (фармакоэпидемиология, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения): автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.03.06 / Малюжинская Наталья Владимировна ; [Место защиты: Волгогр. гос. мед. ун-т]. – Волгоград, 2011. – 47 с.

88. Маркелова, Т. Н. Особенности цитокинового профиля, фармакотерапии и показателей качества жизни у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой: автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Маркелова Таисия Николаевна; [Место защиты: Сам. гос. мед. ун-т]. – Самара, 2011. – 25 с.

89. Мачарадзе, Д. Ш. Астма и вирусные инфекции у детей / Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – № 13 (1). – С. 124-128.

90. Мещеряков, В. В. Возможности определения обратимости бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / В. В. Мещеряков, О. Д. Добрынина // Вестник СурГУ. Медицина : материалы 2 Всероссийской научно-практической конференции. – 2016, 27 мая. – Режим доступа:<https://elib.surgu.ru/all/mk/1007>>.

91. Мещеряков, В. В. Компьютерная бронхофонография в диагностике обратимости бронхиальной обструкции / В. В. Мещеряков, О. Д. Добрынина // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – № 5. – С. 18-24.

92. Мещеряков, В. В. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей / В. В. Мещеряков, О. Д. Добрынина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 235-236.

93. Мизерницкий, Ю. Л. Острые респираторные инфекции у детей / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова // Медицинский совет. – 2016. – № 16. – С. 64-67.

94. Мизерницкий, Ю. Л. Современная терапия острых респираторных вирусных инфекций / Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова // Педиатрия. – 2018. – № 3. – С.69-73. – Doi: 10.26442/2413-8460_2018.3.69-73.
95. Минаева, Н. В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противомикробной защиты : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.36, 14.00.09 / Минаева Наталья Витальевна ; [Место защиты: Пермская гос. мед. академия им. Е.А. Вагнера]. – Пермь, 2006. – 25 с.
96. Молотилев, Б. А. Клинико-иммунологические варианты инфекционно-зависимой бронхиальной астмы / Б. А. Молотилев, Е. М. Костина, Н. И. Баранова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 2. – С. 201-204.
97. Муратова, Н. Г. Клинико-иммунологический статус и варианты его коррекции при различной тяжести течения атопической бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.36, 14.00.09 / Муратова Наталья Геннадьевна; [Место защиты: С.-Петербург. гос. педиатр. мед. акад.]. – Санкт-Петербург, 2007. – 38 с.
98. Назарова, Е. В. Способы оценки контроля бронхиальной астмы : дисс. ... кандидата медицинских наук : 14.03.09 / Назарова Евгения Валерьевна ; [Место защиты: Ин-т иммунологии ФУ «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ]. – Москва, 2011. – 104 с.
99. Намазова-Баранова, Л. С. Неконтролируемая бронхиальная астма у детей / Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т.6, № 4. – С. 106-111.
100. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. И. К. Волкова, Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюриной. – 5-е изд. – Москва, 2017. – 184 с.
101. Ненашева, Н. М. Тяжелая бронхиальная астма: особенности течения и фенотипы / Н. М. Ненашева // Consilium Medicum. Болезни органов дыхания. – 2018. – № 1. – С.7-14.

102. Никогосян, А. С. Значение показателей процессов пероксидации липидов, иммунологических маркеров воспаления в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Никогосян Анна Спартакиадовна ; [Место защиты: Тюменская гос. мед. академия]. – Тюмень, 2014. – 21 с.

103. Новые возможности лечения и профилактики ОРВИ у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н. П. Княжеская, И. А. Баранова, М. П. Фабрика, А. С. Белевский // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2012. – № 3. – С. 16-20.

104. Новик, Г. А. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей / Г. А. Новик, Е. А. Вишнёва, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т.12, № 2. – С. 190-196. – Doi: 10.15690/pf.v12i2/1282.

105. Оболадзе, Т. Б. Астматический статус у детей (факторы риска, возрастные особенности, катамнез) : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Оболадзе Тинатин Бодждоевна ; [Место защиты: Российский университет дружбы народов]. – Москва, 2013. – 27 с.

106. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных вирусных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона : Методические рекомендации № 24 / В. Ф. Учайкин, Н. А. Малышев, В. В. Малиновская [и др.] – Москва, 2013. – 46 с.

107. Оленькова О. М. Менингиты ECHON- и Коксаки в вирусной этиологии у детей: клинико-эпидемиологические особенности / О. М. Оленькова, О. П. Ковтун, Я. Б. Бейкин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, № 4. – С. 131-137.

108. Омолоева Т. С. Часто и длительно болеющие дети – группа диспансерного наблюдения на педиатрическом участке: учебное пособие. – Иркутск, 2012. – 27 с.

109. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика : клиническое руководство / Н. А. Геппе, Л. В. Козлова, А. В.

Горелов [и др.] ; Российское респираторное общество [и др.]. – Москва : МедКом-Про, 2018. – 199 с. : ил., табл.; 20 см.; ISBN 978-5-9500978-0-5 : 8000 экз.

110. Оценка эффективности анаферона детского в лечении рецидивирующих острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина, В. В. Зеленская, М. В. Штейнберг // Медицинские и фармацевтические науки. – 2013. – № 4. – С. 72-79.

111. Охотникова, Е. Н. Рекуррентные инфекции респираторного тракта у детей и их иммунопрофилактика в свете современных представлений об иммуномодулирующей активности иммуотропных препаратов / Е. Н. Охотникова, С. Н. Руденко, Е. Н. Коломиец // Современная педиатрия. – 2013. – № 1 (49). – С. 42-50.

112. Павлик, О. В. Эффективность витамина Д у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом / О. В. Павлик // Клиническая педиатрия. – 2016. – № 2 (70). – С. 72-77.

113. Павликов, А. А. Система ранней диагностики бронхиальной астмы у часто болеющих детей дошкольного возраста на основе скрининговых клинико-функциональных методов исследования : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09, 14.00.43 / Павликов Александр Александрович ; [Место защиты: Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко]. – Воронеж, 2009. – 152 с.

114. Патент 32357675 Российская Федерация, МПК А61В 10/00, G01N 33/50. Способ прогнозирования повторных респираторных заболеваний у детей : 2008107389/14 : заявл. 26.02.2008 : опубл. 10.06.2009 / Джумагазиев А. А., Аксенов И. А. ; заявитель Астраханская гос. мед. академия. – 2009. – 10 с.: табл.

115. Патент № 2001121741 Российская Федерация, МПК А61В 10/00, G01N 33/48. Способ прогнозирования развития аспириновой астмы у детей : заявл. 03.08.2001 : опубл. : 20.05. 2003 / Никонова М. А., Сизых Т. П. ; заявитель Иркутский государственный медицинский университет.

116. Петров, В. А. Клинико-экономическая оценка применения лекарственных препаратов для профилактики и лечения ОРИ у детей / В. А.

Петров, А. В. Горелов, Т. О. Медведева // Детские инфекции. – 2012. – № 3. – С. 46-51.

117. Пешехонова, Ю. В. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09, 14.00.36 / Пешехонова Юлия Владимировна ; [Место защиты: Санкт-Петербургская медицинская педиатрическая академия]. – Санкт-Петербург, 2005. – 21 с.

118. Потапова, Н. Л. Полиморфизм генов ростовых факторов при атопической бронхиальной астме / Н. Л. Потапова, И. Н. Гаймоленко, Н. Н. Страмбовская // Педиатрия. – 2020. – № 99 (2). – С. 199-205.

119. Потапова, Н. Л. Роль факторов ремоделирования малых дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / Н. Л. Потапова, И. Н. Гаймоленко // Педиатрия. – 2020. – № 99 (2). – С. 51-56.

120. Прима. Педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус) / Педиатрическое респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Федерация педиатров стран СНГ [и др.] ; [руководители проекта: В. А. Ревякина и др.]. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – Москва : РГ-Пресс, 2017. – 76 с. : ил., табл.; 24 см.; ISBN 978-5-9988-0602-5 : 7500 экз.

121. Принципы выбора терапии для больных легкой бронхиальной астмой. Согласованные рекомендации РААКИ и РРО / С. Н. Авдеев, И. В. Лещенко, Н. М. Ненашева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 82-92.

122. Прогнозирование риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте пяти лет и младше / В. В. Мещеряков, О. Д. Добрынина, С. И. Павлов, В. С. Микшина // Медицина. – 2017. – № 3. – С. 23.

123. Профилактика острых респираторных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования / Н. А. Геппе, А. В. Горелов, О. В. Шамшиева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65, № 3. – С. 109-120.

124. Рамазанова, З. К. Состояние иммунной системы, интерферогенез и продукция цитокинов у часто болеющих детей и детей с бронхиальной астмой в разные периоды заболевания : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.36 / Рамазанова Зарема Керимовна ; [Место защиты: Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского]. – Москва, 2007. – 33 с.
125. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсибилизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края : популяционное одномоментное исследование / Н. В. Шахова, Е. М. Камалтынова, Ю. Ф. Лобанов, Т. С. Кашинская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 64 (1). – С. 88-93. – <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93>.
126. Распространенность астмаподобных симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков / Т. А. Евдокимова, Е. М. Камалтынова, И. Л. Коломеец [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2009. – № 6 (3). – С. 59-65.
127. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С. Н. Авдеев, Н. М. Ненашева, К. В. Жуденков [и др.] // Пульмонология. – 2018. – № 28 (3). – С. 341–358. – Doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
128. Релиз-активный противовирусный препарат эргоферон в лечении острых респираторных инфекций у детей. Эффективность жидкой лекарственной формы эргоферона: результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого клинического исследования /Н. А. Геппе, Е. Г.Кондюрина, И. М. Мельникова [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 1. – С. 87-94.
129. Розенберг, В. Я. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста / В. Я. Розенберг // Медицинская иммунология. – 2011. – № 2-3. – С. 261-266.
130. Роль бронхофонографии в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / А. А. Павликов, Ю. Л. Мизерницкий, В. И. Марушков и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 8 (1). – С. 43-49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2009-1-43-49>.

131. Романцов, М. Г. Противовирусные препараты для лечения ОРВИ и гриппа у детей (клинический обзор) / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов, А. Л. Коваленко // Медицинские науки. – 2010. – № 9. – С. 76-87.

132. Российская Федерация. Письмо. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016-2017 гг. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека : письмо № 01/7567-17-27 от 9 июня 2017.

133. Российская Федерация. Приказы. О совершенствовании системы эпидемиологического надзора и контроля за гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями : Приказ федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 373 от 31.03.2005 г. [Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 мая 2005 г. № 6635].

134. Российская Федерация. Постановление. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2012-2013 годов : Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 06.08.2012 № 43 [зарегистрировано в Минюсте России 16.08.2012, рег. № 25194] // Российская газета. – 29 августа 2012. – № 197.

135. Руководство по клинической иммунологии для практических врачей / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Черешнев [и др.] – Москва : Триада-Х, 2011. – 288 с.

136. Рябова, Л. В. Исследование иммунного статуса у больных бронхиальной астмой на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов / Л. В. Рябова // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 11, № 4-5. – С. 358.

137. Рябова, Л. В. Клинико-иммунологические особенности аллергического ринита и бронхиальной астмы, оптимизация лечения : автореф. дис. ... доктора медицинских наук : 14.00.05, 14.00.36 / Рябова Лиана Валентиновна ; [Место защиты: Челяб. гос. мед. академия]. – Челябинск, 2009. – 20 с.

138. Самсыгина, Г. А. Анаферон детский. Накопленный опыт применения нового средства для профилактики и терапии вирусных инфекций у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2008. – № 6. – С. 129-132.

139. Самсыгина, Г. А. Дифференциальная диагностика причин частых острых респираторных инфекций у детей / Г. А. Самсыгина // Педиатрия. – 2019. – № 98 (1). – С. 193-200.

140. Современные стратегии терапии персистирующей бронхиальной астмы у подростков / Е. А. Добрынина, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – № 14 (5). – С. 386-391. – Doi: 10.15690/pf.v14i5.1787.

141. Сенцова, Т. Б. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой / Т. Б. Сенцова, Л. К. Катосова, И. И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 6-11.

142. Сидорова, Л. Д. Клиническая фармакология современного противовирусного препарата Эргоферон и его место в лечении ОРВИ и гриппа / Л. Д. Сидорова, С. А. Бабанов // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 13. – С. 38-41.

143. Симонян, Л. Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний / Л. Г. Симонян // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 105-108.

144. Смирнова, О. В. Роль клеток системы иммунитета в патогенезе бронхиальной астмы / О. В. Смирнова, Л. Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2011. – № 5. – С. 18-19.

145. Смольникова, М. В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением / М. В. Смольникова, М. Б. Фрейдин, С. В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2017. – № 5. – С. 605-614.

146. Старикович, М. В. Оптимизация лечебных подходов у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями в ранние сроки развития обструктивных осложнений в зависимости от клинико-иммунологического статуса : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Старикович Мария Викторовна ; [Место защиты: Тюмен. гос. мед. акад]. – Тюмень, 2006. – 23 с.

147. Старостина, Л. С. Острая респираторная вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой / Л. С. Старостина // Педиатрия. – 2017. – № 3. – С. 59-64.
148. Старостина, Л. С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Старостина Лада Сергеевна ; [Место защиты: ММА им. И. М. Сеченова]. – Москва, 2009. – 22 с.
149. Статистическая информация за 2014 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2014. – Url: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2017>.
150. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с бронхиальной астмой / М. Ю. Нилова, Е. В. Туш, Т. И. Елисеева [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 2 (57). – С. 17-23.
151. Супрун, Е. Н. Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы с персистенцией цитомегаловируса у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Супрун Евгений Николаевич ; [Место защиты: Дальневост. гос. мед. ун-т]. – Хабаровск, 2012. – 23 с.
152. Суровенко, Т. Н. Применение препаратов интерферона и его индукторов в амбулаторной педиатрической практике / Т. Н. Суровенко, Л. Г. Присеко // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 4. – С. 75-79.
153. Суханова, Н. А. Клиническое значение латентной инфекции верхних дыхательных путей в течение бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08, 14.01.03 / Суханова Надежда Анатольевна ; [Место защиты: Санкт-Петербургский медицинский педиатрический университет]. – Санкт-Петербург, 2012. – 22 с.
154. Сюракшина, М. В. Бронхофонография и импульсная осциллометрия в диагностике бронхиальной астмы у детей раннего возраста / М. В. Сюракшина // Рос. педиатр. журн. – 2008. – № 3. – С. 18-22.
155. Сюракшина, М. В. Функциональная характеристика течения бронхиальной астмы у детей первых лет жизни : автореф. дис. ... кандидата

медицинских наук : 14.00.09 / Сюракшина Мария Викторовна ; [Место защиты: Науч. центр здоровья детей РАМН]. – Москва, 2008. – 25 с.

156. Терапевтический эффект и профилактика острых респираторных инфекций при использовании повторных курсов эндогенного интерферона у детей / А. Л. Заплатников, Е. И. Бурцева, Л. М. Шамрай [и др.] // Педиатрия. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 111-115.

157. Тиминская, Н. Г. Тренды бронхиальной астмы у первоклассников : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Тиминская Наталья Геннадьевна ; [Место защиты: Новосибирский гос. мед. университет]. – Новосибирск, 2013. – 18 с.

158. Титова, Е. Л. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции методом пикфлоуметрии в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Титова Елена Леонидовна ; [Место защиты: Сургутский университет Ханты-Мансийского автономного округа-Югры]. – Сургут, 2011. – 19 с.

159. Тихомирова, А. Р. Клинико-иммунологическая характеристика детей младшего возраста с бронхообструктивным синдромом : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09 / Тихомирова Анна Романовна ; [Место защиты: С.-Петерб. мед. акад. последиплом. образования]. – Санкт-Петербург, 2008. – 154 с.

160. Тихонова, Е. П. Эффективность применения Эргоферона для лечения острых респираторных вирусных инфекций / Е. П. Тихонова, Т. Ю. Кузьмина, Н. В. Андропова // Практическая медицина. – 2014. – № 1 (77). – С. 179-184.

161. Тютинина, О. С. Клинико-anamнестические и иммуногенетические аспекты бронхиальной астмы с позиции контроля над течением заболевания у детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.03.09, 14.01.08 / Тютинина Ольга Сергеевна ; [Место защиты: Красноярский гос. мед. ун-т им. В.Ф. Войно-Ясецкого]. – Красноярск, 2013. – 28 с.

162. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества,

Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов / Н. М. Ненашева, Т. В. Барановская, А. С. Белевский [и др.] // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 52-59. – Doi: 10.1186/s12931-018-0813-0.

163. Тяжелая бронхиальная астма у детей / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Ю. Л. Мизерницкий, Е. Н. Селиверстова // Медицина. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 302-307. – Doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307.

164. Тяжелая бронхиальная астма у детей / С. В. Зайцева, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 3 (58). – С. 4-14.

165. Урбан, Е. О. Эффективность иммуномодулирующей терапии у детей с бронхиальной астмой, с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.36, 14.00.09 / Урбан Елена Олеговна ; [Место защиты: Ростовский гос. мед. институт]. – Ростов-на-Дону, 2005. – 23 с.

166. Уровень цитокинов у детей с бронхиальной астмой / Ш.И. Наврузова, Ш.К. Рахмонова, С.Ф. Сулейманов О. Т. Расулова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С. 87-88.

167. Файзуллина, Р. М. Особенности иммунологического статуса у детей, больных бронхиальной астмой / Р. М. Файзуллина, Н. В. Самигуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 34-37.

168. Фармакогенетика индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, В. Г. Пинелис [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (2). – С. 20-31. – Doi 10.20538/1682-0363-2017-2-20–31.

169. Фассахов, Р. С. Легкая бронхиальная астма: от парадоксов к оптимизации терапии / Р. С. Фассахов // Медицинский совет. – 2018. – № 5. – С. 38-42.

170. Фассахов, Р. С. Современная фармакотерапия бронхиальной астмы: приоритеты в достижении контроля вне зависимости от степени тяжести / Р. С. Фассахов // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 25 (3). – С. 221-226.

171. Федоров, И. А. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова // Доктор. Ру. – 2019. – № 5 (160). – С. 47–51. – Doi: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51.

172. Федоров, И. А. Модифицированный индекс риска астмы как инструмент ранней диагностики бронхиальной астмы у детей / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 21.

173. Федоров, И. А. Результаты десятилетнего наблюдения за детьми, перенесшими эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 12-1. – С. 19-20.

174. Федоров, И. А. Диагностика бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 543-545.

175. 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.

176. Федосеева, Г. Б. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петрова. – Санкт-Петербург : «Нордмедиздат», 2011. – 343 с.

177. Филимонова, Т. А. Диагностическое значение электронной аускультации и оценки одышки у детей школьного возраста с бронхиальной астмой : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Филимонова Татьяна Анатольевна ; [Место защиты: Федер. науч.-клин. центр дет. гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава]. – Москва, 2012. – 24 с.

178. Фомин, В. В. Актуальные проблемы детских инфекционных болезней / В. В. Фомин, Я. Б. Бейкин. – Екатеринбург, 2001. – 230 с.

179. Фомичева, Л. Ю. Клинико-функциональные особенности периода ремиссии бронхиальной астмы у детей 8-17 лет : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Фомичева Любовь Юрьевна ; [Место защиты: Смол. гос. мед. акад.]. – Смоленск, 2013. – 21 с.

180. Хайтов, Р. М. Аллергология и иммунология : Национальное руководство / Р. М Хайтов, Н. И Ильина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 640 с.

181. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. – Москва : Бином, 2008. – 508 с.

182. Хаптваева, Г. Э. Обострение атопической бронхиальной астмы при респираторной инфекции. Значимость респираторных возбудителей, системных биомаркеров, состояние гуморального и клеточного иммунитета : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.25 / Хаптваева Галина Эрдниевна ; [Место защиты: Научно-исследовательский институт пульмонологии]. – Москва, 2010. – 10 с.

183. Хоха, Р. Н. Особенности физического развития детей с бронхиальной астмой. Динамические тенденции / Р. Н. Хоха // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 512-517.

184. Цыбулькин, Э. К. Угрожающие состояния в педиатрии / Э. К. Цыбулькин, ГЭОТАР-Медия. -. Москва, 2014. - .223 с.

185. Чучалин, А. Г. Фармакоэпидемиология детской астмы: результаты многоцентрового российского ретроспективного исследования / А. Г. Чучалин, И.В. Смоленов, Л. М. Огородова / Пульмонология. – 2001. – Прил. – С. 34.

186. Шамсиев, М. Показатели иммунного статуса и вегетативных изменений при бронхиальной астме у детей школьного возраста. / М. Шамсиев, Н. Каримова // Вятский медицинский вестник. – 2015. – № 2. – С.127-129.

187. Шибанова, Н. В. Клинико-функциональные и иммунологические подходы к оптимизации лечения бронхиальной астмы у детей : дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.09, 14.00.36 / Шибанова Наталья Викторовна ; [Место защиты: Самарский гос. мед. ун-т]. – Самара, 2007. – 139 с.

188. Эрман, Е. С. Оценка клинико-эпидемической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРИ другой этиологии у часто болеющих детей : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.10, 14.00.30 / Эрман Елена Сергеевна ; [Место защиты: НИИ гриппа РАМН]. – Москва, 2009. – 19 с.

189. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, Н. В. Скрипченко, Е. Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62 (2). – С. 72-77.

190. Юрова, И. Ю. Особенности бронхиальной астмы у детей, родившихся недоношенными : автореф. дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.08 / Юрова Ирина Юрьевна ; [Место защиты: Воронеж. гос. мед. акад. им. Н.Н. Бурденко]. – Воронеж, 2012. – 23 с.

191. A mechanistic role for type III IFN- λ 1 in asthma exacerbations mediated by human rhinoviruses / E. K. Miller, J. Z. Hernandez, V. Wimmenauer [et al.] / *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – № 185 (5). – P. 508-516. – Doi: 10.1164/rccm.201108-1462OC.

192. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma / J.Pakkasela, P. Imarinen, J. Honkamaki [et al.] / *B.M.C. Pulmonary Medicine* volume. – 2020. – № 20 (1). – P. 9.

193. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme / R. Beasley, T. Clayton, J.Crane [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 372. – P. 1039–1048.

194. Association of biomass fuel smoke with respiratory symptoms among children under 5 years of age in urban areas: results from Bangladesh Urban Health Survey, 2013 / M. Hasan, S. Tasfiina, S. M. Haque [et al.] / *J. Med. Internet Res.* – 2020. – № 22 (7). – P. 16981. – Doi: 10.2196/16981.

195. Asthma Exacerbation Prediction and Risk Factor Analysis Based on a Time-Sensitive, Attentive Neural Network: Retrospective Cohort Study / Y. Xiang, H.

Ji, S. Wu [et al.] // *J Med Internet Res.* – 2020. – № 22 (7). – P. e16981. – Doi: 10.2196/16981.

196. Black, C. P. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection / C. P. Black // *Respir Care.* – 2003. – № 48 (3). – P. 209-231.

197. Budge, J. A systematic review of methodology used in the development of prediction models for future asthma exacerbation / J. Budge, J. D. Blakey, L. J. Bonnet // *PLoS One.* – 2019. – № 14 (11). – P. 0221389. – Doi: 10.1371/journal.pone.0221389.

198. Busse, W. W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations / W. W. Busse, R. F Lemanske., J. E. Gern // *Lancet.* – 2010. – № 376. – P. 826–834. – [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61380-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61380-3).

199. Castro-Rodríguez, J. A. Association between asthma and viral infections / J. A. Castro-Rodríguez // *An Pediatr (Barc).* – 2007. – № 67 (2). – P. 161-168. – Doi: 10.1016/S1695-4033(07)70578-7.

200. Chung, F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma / F. Chung // *Mediators Inflamm.* – 2001. – № 10 (2). – P. 51-59. – Doi: 10.1080/09629350120054518.

201. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic / F. Cardinale, G. Ciprandi, S. Barberi [et al.] // *Eur. Respir J.* – 2019. – № 54 (5). – P. 1802419. – Doi: 10.1183/13993003.02419-2018.

202. Cook, L. Evidence that CD8 + dendritic cells enable the development of $\gamma\delta$ T cells that modulate airway hyperresponsiveness / L. Cook, N. Miyahara, N. Jin // *Journal of Immunology.* – 2008. – № 181 (1). – P. 309-319.

203. Deficient antiviral immune responses in childhood: distinct roles of atopy and asthma / S. Baraldo, M. Contoli, E. Bazzan [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2012. – № 130 (6). – P. 1307-14. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.005>.

204. Development and validation of exhaled breath condensate microRNAs to identify and endotype asthma in children / F. C. Mendes, A. C. Ferreira, C. Martins [et

al.] / PLoS One. 2019. – № 14 (11). – P. e0224983. – Doi: 10.1371/journal.pone.0224983.

205. Detection of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during asthma attacks in children older than 2 years old. / A. M. Azevedo, E. L. Durigon, V. Okasima [et al.] // *Allergol Immunopathol.* – 2003. – № 31 (6). – P. 311-7. – Doi: 10.1016/S0301-0546(03)79204-0.

206. Diagnosis and treatment of acute respiratory illness in children under five in primary care in low-, middle-, and high-income countries: A descriptive FRESH AIR study / J. Kjaergaard, M. Anastasakj, M. S. Qstergaard [et al.] / *N.P.J. Prim. Care Respir Med.* – 2020. – № 30. – P. 18. – Doi: 10.1038/s41533-020-0175-1.

207. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing / M. Kato, H. Tsukagoshi, M. Yoshizumi [et al.] / *Pediatr Allergy Immunol.* – 2011. – № 22 (1 Pt 2). – P. e87-94. – Doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01026.x.

208. Discussions between medical providers and children/caregivers about the benefits of Global Atlas of Allergy / C. Gillette, S. J. Blalock, J. Rao [et al.] // *European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* – 2014. – P. 388.

209. Elers, J. Asthma in elite athletes / J. Elers, L. Pedersen, V. Backer // *Expert Rev Respir Med.* – 2011. – № 5 (3). – P. 343-351. – Doi: 10.1586/ers.11.28.

210. Effect of Avoiding Cow's Milk Formula at Birth on Prevention of Asthma or Recurrent Wheeze Among Young Children / H. Tachimoto, E. Imanari, H. Mezewa [et al.] / *B.M.J. Open.* – 2019. – № 9 (12). – P. 033075. – Doi: 10.1136/bmjopen-2019-033075.

211. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial / A. Averyanov, B. Bart, E. Minina, M. Putilovskiy [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2006. – 117 (5). – P. e878-86. – Doi: 10.1542/peds.2005-2119.

212. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus / A. Saraya, D. Kurai, H. Ishii [et al.] // *Front Microbiol.* – 2014. – № 5. – P. 226. – Doi: 10.3389/fmicb.2014.00226.

213. Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study / S.F. Thomsen, L.G. Stensballe, D. Posthuma [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2009. – № 179 (12). – P.1091-1097. – doi: 10.1164/rccm.200809-1471OC.

214. Fedorov, I. A. Analysis of clinical, anamnestic and laboratory data in children with asthma and children with a risk of asthma development / I. A. Fedorov, O. G. Rybakova ; ed. by O.Ja. Kravets // *Selected Papers of the International Scientific School «Paradigma» Winter-2016 (Varna, Bulgaria).* – Yelm, 2016. – C. 24-31.

215. Fixman, E. D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E. D. Fixman, A. Stewart., J. G. Martin // *J. Eur Respir.* – 2007. – № 29. – P. 379-389.

216. Garcia, C. A., Predictors of severe asthma attack re-attendance in Ecuadorian children: a cohort study / C. A. Garcia, E. Arias, P. Hurtado / *Environ Health Prev Med.* – 2019. – № 24. – P.65. – Doi: 10.1186/s12199-019-0827-3.

217. Gavala, M. Rhinoviruses, Allergic Inflammation, and Asthma / M. Gavala, P. J. Bertics., J. E. Gern // *Immunol Rev.* – 2011. – № 242. – P. 69-90.

218. Gern, J. E. Mechanisms of virus-induced asthma / J. E. Gern // *J. Pediatr.* – 2003. – № 142 (2). – P. 9-13.

219. Gilmour, J. Control of IL-4 expression in T helper 1 and 2 cells / J. Gilmour, P. Lavender // *Immunology.* – 2008. – № 124 (4). – P. 437-444. – Doi: 10.1111/j.1365-2567.

220. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis / N. Harish, D. James Nokes, D. Bradford [et al.] // *Lancet.* – 2010. – № 375 (9725). – P. 1545-1555. – Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.

221. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / J. B. Soriano, A. A. Abajobir., K. H. Abate [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2017. – № 5 (9). – P. 691-706. – [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30293-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30293-X).

222. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Global initiative for Asthma. – 130 p. – <http://ginasthma.org> / 2020-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention.
223. Groot, J. C. Management of the patient with eosinophilic asthma: a new era begins / J. C. Groot, A. Ten Brinke, E. H. D. Bel // *Eur. Res. J. Open Res.* – 2015. – № 1 (1). – P. 00024. – <https://doi.org/10.1183/23120541.00024-2015>.
224. Hamid, Q. Immunobiology of asthma / Q. Hamid., M. Tulic // *Annu Rev Physiol.* – 2009. – № 71. – P. 489-507.
225. Hansbro, P. M. Cytokine/anti-cytokine therapy – novel treatments for asthma? / P. M. Hansbro., K. Gerard // *J. Pharmacol.* – 2011. – № 163 (1). – P. 81–95. – doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01219.x PMID: PMC3085870.
226. Incidence, risk factors and re-exacerbation rate of severe asthma exacerbations in a multinational, multidatabase pediatric cohort study / M. Engelkens, E. J. Baan, E. Svenson [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2020. – № 31 (5). – P. 496–505. – Doi: 10.1111/pai.13237.
227. Innate immune responses to rhinovirus are reduced by the high-affinity IgE receptor in allergic asthmatic children / S. R. Durrani, D. J. Montville, A. S. Pratt [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2012. – 130(2). – P. 489-95. – Doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.023.
228. Inoue, Y. Epidemiology of virus-induced wheezing asthma in children / Y. Inoue, N. Shimojo // *Front. Microbiol.* – 2013. – № 4. – P. 391.
229. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma / T. V. Grissell, H. Powell, D. R. Shafren [et al.] // *J. Respir Crit Care Med.* – 2005. – № 172 (4). – P. 433-9.
230. Jackson, D. J. The role of viruses in acute exacerbations of asthma / D. J. Jackson, S. L. Johnston // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2010. – № 125 (6). – P. 1178-87. – Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.021>.
231. Joos, G. F. The role of neuroeffector mechanisms in the pathogenesis of asthma / G. F. Joos // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2001. – № 1. – P. 134-143.

232. Kaplan, A. Impact of comorbid conditions on asthmatic adults and children / A. Kaplan, J. Szeffler, D. M. G. Halpin / *N.P.J. Prim Care Respir Med.* – 2020. – № 30(1). – P. 36. – Doi: 10.1038/s41533-020-00194-9.
233. Kecia, N. The Impact of Respiratory Viral Infection on Wheezing Illnesses and Asthma Exacerbations / N. Kecia Carroll, T. V. Hartert // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2009. – № 28 (3). – P. 539–561. – Doi: 10.1016/j.iac.2008.03.001.
234. Kips, J.C. Cytokines in asthma / J. C. Kips // *Eur Respir J Suppl.* – 2001. – № 34. – P. 24-33. – Doi: 10.1183/09031936.01.00229601.
235. Kousha A. Interleukin 4 gene polymorphism (–589C/T) and the risk of asthma: a meta-analysis and met-regression based on 55 studies / A. Kousha, A. M. Gorabi, M. Forouzesh / *B.M.C. Immunol.* – 2020. – № 21. – P. 55. – Doi: 10.1186/s12865-020-00384-7.
236. Kumar, P. Effect of acute respiratory infections in infancy on pulmonary function test at 3 years of age: a prospective birth cohort study / P. Kumar, A. Mukherjee, R. Lodha / *B.M.C. Med. Res. Methodol.* – 2020. – № 20. – P. 22. – Doi: 10.1186/s12874-020-0913-7.
237. Loralyn, A. New immune pathways from chronic post-viral lung disease / A. Loralyn, J. M. Holtzman // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – № 1183. – P. 195–210. – Doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05136.x.
238. Michalov, D. Obesity and disease severity magnify disturbed microbiome-immune interactions in asthma patients / D. Michalov, S. Smolinska, D. Mayhew / *Nat. Commun.* – 2019. – № 10. – P. 5711. – Doi: 10.1038/s41467-019-13751-9.
239. Molecular epidemiology of respiratory viruses in virus-induced asthma / H. Tsukagoshi, I. Taisei, N. Masahiro [et al.] // *Front Microbiol.* – 2013. – № 4. – 278 p. – Doi: 10.3389/fmicb.2013.00278.
240. National surveillance for asthma-United States, 1980-2004 / J. E Moorman, R.A .Rudd, C.A. Johnson [et al.] ; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). // *MMWR Surveill Summ.* – 2007. – № 56 (8). – P. 1-54.
241. Pedersen, L. Asthma in elite athletes: pathogenesis, diagnosis, differential diagnoses, and treatment. / L. Pedersen, J. Elers, V. Backer // *Phys Sportsmed.* – 2011. – № 39 (3). – P. 163-71. – Doi: 10.3810/psm.2011.09.1932.

242. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis / L. Bont, C.J. Heijnen, A. Kavelaars [et al.] // *J. Eur Respir.* – 1999. – № 14 (1). – P. 144-9.

243. Piedimonte, G. Respiratory syncytial virus and asthma : speed-dating or long - term relationship? / G. Piedimonte // *Curr Opin Pediatr.* – 2013. – № 25 (3). – P. 344–349. – Doi: 10.1097/MOP.0b013e328360bd2e.

244. Proud, D. Role of rhinovirus infections in asthma/ D. Proud / *Asian Pac J. Allergy Immunol.* – 2011. – № 29 (3). – P. 201-208.

245. Rhinovirus-induced interferon-gamma and airway responsiveness in asthma / G. D. Brooks, K. A. Buchta, C. A. Swenson [et al.] // *Am J. Respir Crit Care Med.* – 2003. – № 168 (9). – P. 1091-4.

246. Rhinovirus-induced modulation of gene expression in bronchial epithelial cells from subjects with asthma / Y. A. Bochkov, K. M. Hanson, S. Keles [et al.] // *Mucosal Immunol.* – 2010. – № 3 (1). – P. 69-80. – Doi:10.1038/mi.2009.109.

247. Risk factors for asthma among schoolchildren who participated in a case-control study in urban Uganda / H. Mpairwe, M. Namutebi, G. Nkurunungi [et al.] / *B.M.J. Open Respir. Res.* – 2020. – № 7 (1). – P. e000436. – Doi: 10.1136/bmjresp-2019-000436.

248. Role of respiratory infection in the control and severity of asthma. / G. Khaptkhaeva, K. Zykov, A. Chuchalin [et al.] / *Eur Respir J.* – 2008. – № 2228. – P.388.

249. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study / M. M.Kusel, N.H. de Klerk, P. G. Holt [et al.] // *J. Pediatr Infect Dis.* – 2006. – № 25 (8). – P. 680-6. – Doi: 10.1097/01.inf.0000226912.88900.a3.

250. Scuri, M. The role of neurotrophins in inflammation and allergy / M. Scuri, L. Samsell, G. Piedimonte // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2010. – № 9 (3). – P. 173-80. – Doi:10.2174/187152810792231913.

251. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children / C.S.

Murray, G. Poletti, T. Kebabze [et al.] // *Thorax*. – 2006. – № 61 (5). – P. 376–382. – Doi: 10.1136/thx.2005.042523 PMID: PMC2111190.

252. Symptom-based screening tool for asthma syndrome among young children in Uganda / R. Nantanda, V. Siersma, G. Ndeezi [et al.] / *BMC Pulm Med*. – 2020. – № 20. – P. 9. – Doi: 10.1186/s12890-019-1040-2.

253. T helper 1 / Thelper 2 cytokine imbalance in respiratory syncytial virus infection is associated with increased endogenous plasma cortisol / R. A. Pinto, S. M. Arredondo, M. R. Bono [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – № 117 (5). – P. 878-86.

254. Takeshi, S. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus / S. Takeshi, K. Daisuke, I. Haruyuki / *Front Microbiol*. – 2014. – № 5. – 226 p. – Doi: 10.3389/fmicb.2014.00226.

255. The role of interferon-gamma on immune and allergic responses / L. K. Teixeira, B. P. Fonseca, B. A. Barboza, J. P. B. Viola // *Mem Inst Oswaldo Cruz*. – 2005. – № 100 (1). – P. 137-44.

256. The Role of T Cells and Macrophages in Asthma Pathogenesis: A New Perspective on Mutual Crosstalk / X. Zhu, J. Cui, J. Qin [et al.] / *Mediators Inflamm*. – P. 7835284. – Doi: 10.1155/2020/7835284.

257. Tregoning, J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology / J. Tregoning, J. Schwarze // *Clin. Microbiol. Rev*. – 2010. – № 23. – P. 74-98.

258. Tripodi, S. A web-based tool for improving adherence to sublingual immunotherapy / S. Tripodi, P. Comberiati, D. R. Businco // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2014. – № 25 (6). – P. 611-612. – Doi: 10.1111/pai.12260.

259. Understanding the mechanisms of viral induced asthma: new therapeutic directions / N. G. Hansbro, J.C. Horvat, P.A. Wark, P. M. Hansbro // *Pharmacol Ther*. – 2008. – № 117 (3). – P. 313-53. – doi:10.1016/j.pharmthera.2007.11.002.

260. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations—a GAA2 LENDARE systematic review Text. / N. G. Papadopoulos, I. Christodoulou, G. Rohde [et al.] // *Allergy*. – 2011. – № 4. – P. 458-468. – Doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.

261. Vitamin D in the prevention of exacerbations of asthma in preschoolers (DIVA): protocol for a multicentre randomised placebo-controlled triple-blind trial / M.

E. Jensen, F. M. Ducharme, N. Alos [et al.] / *Ital J Pediatr.* – 2020. – № 46. – 84 p. – doi:10.1186/s13052-020-00843-2.

262. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons Text. / J. P. Olenec, W. K. Kim, W. M. Lee [et al.] // *The J. Of Allergy And Clinical Immunology.* – 2010. – № 5. – P. 1001-1006. – Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2010.01.059>.

263. William, W. B. Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations /W. B. William, J. E. Gern/ *Lancet.* – 2010. – № 376 (9743). – P. 826-834. – Doi: 10.1016/S0140-6736(10)61380-3.

264. Wright, M. Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future / M. Wright, G. Piedimonte // *Pediatr Pulmonol.* – 2011. – № 46 (4). – P. 324-347. – Doi: 10.1002/ppul.21377.

265. Wu, P. Expert Review Of Anti-Infective Therapy Text / P. Wu, T. V. Hartert // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2011. – Vol. 9, № 9. – P 731-745.

266. Zhao, Y. Altered expressions of helper T cell (Th)1, Th2, and Th17 cytokines in CD8(+) and $\gamma\delta$ T cells in patients with allergic asthma / Y. Zhao, J. Yang, Y. Gao // *J. Asthma.* – 2011. – № 48 (5). – P. 429-36. – Doi: 10.3109/02770903.2011.570403.

267. Zheng, R. The Role of the $\gamma\delta$ T Cell in Allergic Diseases / R. Zheng, Q. Yang. / *J Immunol Res.* – 2014 – P. 963484. – Doi:10.1155/2014/963484PMC 85.

268. Zhou, Y. The upper-airway microbiota and loss of asthma control among asthmatic children / Y. Zhou, D. Jackson, D. Mauger / *Nat. Commun.* – 2019. – № 10. – P. 5714. – Doi: 10.1038/s41467-019-13698-x.