

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 616.24-008.41-053.2

3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.13.22

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ

*Елена Владимировна Красилова^{1,2}, Ольга Александровна Башкина²,
Джиргала Вячеславовна Мацакова^{1,2}, Марина Александровна Самоотруева²

¹Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой, Астрахань, Россия

²Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Заболевания органов дыхания занимают лидирующие позиции среди всех заболеваний. Такая же тенденция отмечена и в педиатрической практике, где их удельный вес составляет более 60 %. При этом в структуре заболеваемости можно выстроить следующий ряд: хронические болезни миндалин и аденоидов (3612,9 на 100000 детского населения), бронхиальная астма (1189,4), острые пневмонии (814,3), хронический фарингит и назофарингит (662,7), аллергический ринит (448,8), хронический бронхит и эмфизема легких (204,3).

В последние десятилетия отмечается рост распространенности у детей хронической бронхолегочной патологии, в том числе бронхиальной астмы, частота встречаемости которой у детей достигает 10 %. Заболеваемость хроническим бронхитом занимает небольшую долю в структуре респираторной патологии, однако по тяжести течения и риску развития инвалидизации детей и неблагоприятных исходов, является весьма значимой. Кроме того, обращает на себя внимание факт превышения в нашей стране смертности от болезней органов дыхания (респираторные вирусные инфекции, грипп, пневмония) у детей до 1 года, более чем в 10 раз по сравнению с экономически развитыми странами.

Ключевые слова: кашель, интерлейкины, ремоделирование, гиперактивность бронхов, коклюш

Для цитирования: Красилова Е. В., Башкина О. А., Мацакова Д. В., Самоотруева М. А. Заболевания органов дыхания у детей // Астраханский медицинский журнал. 2022. Т. 17, № 3. С. 13–22. doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.13.22.

SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

RESPIRATORY DISEASES IN CHILDREN

Elena V. Krasilova^{1,2}, Olga A. Bashkina², Dzhirgala V. Matsakova^{1,2}, Marina A. Samotrueva²

¹Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silischeva, Astrakhan, Russia

²Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Respiratory diseases occupy a leading position among all diseases. The same trend was noted in pediatric practice, where their share is more than 60 %. At the same time, in the structure of morbidity, the following series can be built: chronic diseases of the tonsils and adenoids (3612,9 per 100000 child population), bronchial asthma (1189,4), acute pneumonia (814,3), chronic pharyngitis and nasopharyngitis (662,7), allergic rhinitis (448,8), chronic bronchitis and pulmonary emphysema (204,3). In recent decades, there has been an increase in the prevalence of chronic bronchopulmonary pathology in children, including bronchial asthma, the frequency of which in children reaches 10%. The incidence of chronic bronchitis occupies a small share in the structure of respiratory pathology, however, in terms of the severity of the course and the risk of developing disability in children and unfavorable outcomes, it is very significant. In addition, attention is drawn to the fact that in our country mortality from respiratory diseases (respiratory viral infections,

* © Красилова Е.В., Башкина О.А., Мацакова Д.В., Самоотруева М.А., 2022

influenza, pneumonia) in children under 1 year of age is exceeded, more than 10 times compared to economically developed countries.

Keywords: Cough, interleukins, remodeling, bronchial hyperactivity, whooping cough

For citation: Krasilova E. V., Bashkina O. A., Matsakova D. V., Samotrujeva M. A. Respiratory diseases in children. Astrakhan Medical Journal. 2022; 17 (3): 13–22. doi: 10.48612/agmu/2022.17.3.13.22 (In Russ.).

Наиболее частым симптомом заболеваний органов дыхания является кашель, появление которого характерно также для патологии других функциональных систем организма, что актуализирует необходимость более глубокого обследования больных с этим симптомом. Особое внимание исследователей и клиницистов привлекает проблема длительного кашля [1, 2, 3].

Развитие кашлевого акта происходит в результате воздействия различных раздражителей на кашлевые механорецепторы и хеморецепторы, расположенные в туссогенных зонах (придаточные пазухи, глотка, гортань, трахея, бронхи, плевра, а также слуховой проход, евстахиева труба, перикард, диафрагма, желудок, дистальная часть пищевода). Фактором, провоцирующим кашель, является воздействие как экзогенных (механические агенты, кислоты, щелочи и др.), так и эндогенных веществ, в качестве которых наиболее значимыми признаны медиаторы воспаления – серотонин и брадикинин, реализующие свое действие на уровне как периферических, так и воздействующих на кашлевую и дыхательный центры рецепторов. Активация кашлевого центра в продолговатом мозге связана с передачей импульсов по афферентному пути блуждающего, тройничного, возвратного и диафрагмального нервов, что в результате эфферентной импульсации сопровождается форсированным выдохом, обусловленным сокращениями верхних дыхательных мышц. При этом после короткого и глубокого вдоха наблюдается рефлекторное сокращение мышц гортани с последующим закрытием голосовой щели. Интенсивное сокращение брюшных, межреберных мышц и мышц бронхов приводит к форсированному выдоху с одновременным раскрытием голосовой щели в результате повышения внутригрудного и внутрибрюшного давления.

Важно подчеркнуть, что внелегочная локализация кашлевых рецепторов объясняет возникновение кашля не только при заболеваниях дыхательной системы, а но и при патологии ЛОР-органов, при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и средостения, при поражениях желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагальный рефлюкс, грыжа пищевода отдела диафрагмы) и других патологических процессах [4, 5].

К раздражению кашлевых рецепторов может приводить воздействие лекарственных веществ, аллергенов, изменение влажности воздуха, что нередко сопровождается развитием синдрома кашлевой гиперчувствительности.

В настоящее время существует множество классификаций кашля, основанных на следующих факторах:

- продолжительность кашля (острый – до 3 недель; подострый – до 8 недель; хронический – свыше 8 недель);
- характер кашлевого акта (эпизодический, кратковременный или приступообразный, постоянный);
- факт выделения мокроты (продуктивный и непродуктивный кашель);
- интенсивность (покашливание, легкий и сильный кашель).

Среди детского населения отмечена стойкая тенденция к нарастанию числа детей с симптомами затяжного и хронического кашля, что может быть связано с отсутствием детального понимания этиологии кашля и влечет за собой неправильно подобранную терапию. Диагностический поиск при кашле достаточно сложен, ведь причины кашля у детей имеют разнообразный характер и значительно отличаются от таковых у взрослых. Как правило, кашель у детей встречается при воспалении верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астме (БА), инородных телах в бронхах, пороках развития, гастроэзофагеальном рефлюксе [6, 7, 8, 9, 10].

Из инфекционных заболеваний, которые могут вызывать затяжной кашель, наиболее значимыми являются коклюш и туберкулез [11, 12, 13, 14].

Несмотря на наличие вакцинации, по-прежнему одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний занимает коклюш, то есть острое заболевание, при котором очаг возбуждения в головном мозге приводит к нарушению легочной вентиляции. После введения вакцинации против коклюша в национальный календарь прививок резко снизилась заболеваемость и летальность. Однако во всем мире проблема коклюшной инфекции остается актуальной, поскольку коклюшные вакцины не

способны обеспечить гарантированную защиту на протяжении всей жизни. По этой причине подростки и взрослые заболевают довольно часто, однако следует подчеркнуть атипичные проявления данной патологии, в частности длительный кашель. В настоящее время существуют несомненные доказательства того, что недостаточная эффективность иммунопрофилактики коклюша обусловлена отсутствием стойкого пожизненного иммунитета как после вакцинации, так и после перенесенной коклюшной инфекции. По данным ВОЗ, ежегодно в мире заболевают этой инфекцией более 60 млн человек, летальный исход составляет около 1,6 % детей, в основном грудного возраста.

Следует принимать во внимание и тот факт, что одним из основных предрасполагающих факторов в развитии патологических реакций при коклюше является генетическая изменчивость возбудителя коклюша *Bordetella pertussis*. Для понимания патогенетических различий между благоприятным и неблагоприятным течением коклюша в различные периоды заболевания большое значение имеет изучение различных параметров иммунного ответа. Клеточные и гуморальные факторы иммунного реагирования способствуют синтезу и высвобождению медиаторов воспаления (гистамин), что приводит к гиперреактивности бронхов, а соответственно, формирует затяжной воспалительный процесс с длительными клиническими проявлениями [13].

Известно, что медиаторы иммунного ответа – цитокины, являются основными иммунорегуляторами различных иммунологических и патофизиологических реакций в организме.

Среди значительного количества маркеров иммуновоспалительных изменений при бронхолегочной патологии наибольшее внимание привлекают интерлейкины (ИЛ): ИЛ-5, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-17, ИЛ-22 и др., играющие важную роль в формировании клеточно-опосредованного иммунного ответа.

Так, например, чрезмерная иммунореактивность при бронхолегочной патологии обусловлена гиперпродукцией ИЛ-5, представляющего собой эозинофильный подтип гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов. По данным литературы, имеется четкая взаимосвязь между выработкой ИЛ-5 и тяжестью течения БА: при повышении продукции ИЛ-5 выраженность клинических проявлений БА возрастает, при снижении продукции ИЛ-5 на фоне применения глюкокортикостероидов проявление клинической симптоматики снижается.

К провоспалительным интерлейкинам относится также ИЛ-8, который образуется макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. По своим функциональным особенностям ИЛ-8 относится к хемокинам, роль которых заключается в иницировании миграции иммунных клеток к патологическому очагу. К важным его характеристикам относится также способность стимулировать в эндотелиальных клетках экспрессию специфических рецепторов, которые взаимодействуют с моноцитами и нейтрофилами, обеспечивая их скопления в местах воспалений. Цитокин является острофазным медиатором: повышение его уровня в крови характеризует прогрессивную динамику инфаркта миокарда, бактериемической пневмонии, ревматоидного артрита, гломерулонефрита, новообразований и др., что свидетельствует о важной роли ИЛ-8 в воспалительных процессах [14, 15, 16].

Доказано, что нередко бронхолегочная патология связана с дефектом Т-клеточного звена иммунитета и выраженным дисбалансом продукции мононуклеарными лейкоцитами периферической крови иммунорегуляторных цитокинов преимущественно в направлении Th2. Продуктом активированных клеток Th2 и выраженным медиатором воспаления является ИЛ-9, который вырабатывается тучными клетками в ответ на ИЛ-10 или фактор стволовых клеток, стимулируя Т- и В-клеточный иммунный ответ, оказывает провоспалительное действие на тучные клетки. В связи с участием в реализации аллергического воспаления ИЛ-9 объединен в одну группу с ИЛ-4 и ИЛ-13, играя важную роль в патогенезе астмы и других аллергических заболеваний. ИЛ-9 оказывает провоспалительное влияние посредством взаимодействия с рецептором ИЛ-9R, который активирует STAT-белок, что приводит к различным биологическим процессам. Ген, кодирующий данный цитокин, был идентифицирован в качестве гена – кандидата для определения тактики лечения астмы.

Доказано, что исход многих инфекционно-воспалительных процессов зависит от способности возбудителя индуцировать синтез ИЛ-12, который проявляет способность изменять дифференцировку Т-клеток в сторону Th₁. Обоснована роль ИЛ-12 в усилении иммунной защиты против вирусов, бактерий, грибов, простейших посредством активизации пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов. Одним из важнейших эффектов ИЛ-12 является индукция синтеза интерферона-γ (IFN-γ), который стимулирует синтез макрофагами ИЛ-12, что приводит к активации фактора некроза опухоли (TNF) и синтезу ИЛ-2. Неконтролируемый синтез ИЛ-12 инициирует развитие аутоиммунных заболеваний. Для предотвращения чрезмерной выработки ИЛ-12 в механизм балансировки включается синтез ИЛ-10, который является противовоспалительным цитокином и физиологическим ингибитором

IFN- γ и Th₁. В литературе описан семейный генетический дефект синтеза ИЛ-12 моноцитами крови, который проявляется высокой частотой развития диссеминированных инфекций, вызванных *Mycobacterium avium* [15, 16].

Важным патофизиологическим моментом, предопределяющим развитие БА, является выработка иммуноглобулина E (IgE). Центральным регулятором синтеза IgE и, соответственно, аллергического воспаления во многих тканях является ИЛ-12, который представляет собой белок, цитокин, секретируемый Т-хелпер типа 2 (Th2) клетки. ИЛ-13 оказывает воздействие на клетки иммунной системы, которые сходны с близкородственным цитокином (ИЛ-4) и способствует пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов. Кроме того, ИЛ-13 индуцирует класс протеолитических ферментов, известных как матриксные металлопротеиназы (ММП), в дыхательных путях. Выработка ММП является частью механизма, который защищает от чрезмерного аллергического воспаления.

В защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций ключевую роль играет ИЛ-17. Доказана и его роль в развитии аутоиммунных и различных хронических заболеваний. Отмечена чрезмерная продукция этого белка при иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваниях (например, псориаз, псориазный артрит, ревматоидный артрит, болезнь Бехтерева-Штрюмпелля-Мари, системная красная волчанка). Так, при ревматоидном артрите ИЛ-17 индуцирует синтез других цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в синовиоцитах. Ген ИЛ-17 впервые был найден в ДНК Т-клеток мыши в 1993 г. Белок вначале был назван цитотоксическим Т-лимфоцитассоциированным антигеном 8 (CTLA-8). В 1995 г. в связи с открытием специфического рецептора к этому белку он был отнесен к классу интерлейкинов. ИЛ-17 стал важной терапевтической мишенью при лечении различных хронических воспалительных заболеваний человека [15, 16].

В развитии острых и хронических заболеваний легких важную роль играет повреждение легочной ткани вирусом. Выраженная противовирусная активность отмечена у ИЛ-28 и ИЛ-29. Однако эти цитокины изучены недостаточно. Известно, что по структуре они близки к интерферонам I типа. В литературе описаны исследования, проведенные в лабораторных условиях на мышах. Отмечено, что ИЛ-22 начинает секретироваться определенными клетками иммунной системы вскоре после вторжения вируса. Недостаток ИЛ-22 в организме заметно отягощает повреждение легочной ткани, в частности, усиливает повреждение легочного эпителия вирусом. Более того, именно высокий уровень ИЛ-22 выступает в качестве основной защиты при попытке заразить мышью вторичной бактериальной (пневмококковой) суперинфекцией. Несмотря на малую изученность подробного механизма действия ИЛ-22, авторы предполагают, что он способен контролировать проницаемость легочного эпителия. Если в организме человека ИЛ-22 ведет себя схожим образом, дополнительное введение цитокина пациентам с гриппом поможет защитить их от бактериальной суперинфекции [15, 16, 17].

Одной из причин длительного кашля является синдром гиперреактивности бронхов. Отмечена роль интегрин бета-3 (ITGB3) и альфа-1-антитрипсина в развитии гиперреактивности бронхов. ITGB3 представляет собой мембранный белок, гликопротеин из надсемейства интегринов, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa, который обеспечивает агрегацию тромбоцитов с растворимым фибриногеном, что, в свою очередь, приводит к быстрому физическому закрытию поврежденной поверхности эндотелия. ITGB3 и его лиганды играют ключевую роль в клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировке, активации тромбоцитов и различных других биологических процессах. Несмотря на то, что альфа-1-антитрипсин в основном производится в печени, его основной функцией является защита легких от протеолитических повреждений, вызванных нейтрофильной эластазой. Ген SERPINA1, расположенный на 14 хромосоме (14q32.13), кодирует альфа-1-антитрипсин (A1AT), который подавляет активность многих протеолитических ферментов: нейтрофильной эластазы, трипсина, химотрипсина, плазмина, тромбина и бактериальной протеазы. Кроме печени, в небольших количествах A1AT образуется в альвеолярных макрофагах, циркулирующих моноцитах и в эпителиальных клетках кишечника, почек и легких. Синтез внепеченочного альфа-1-антитрипсина важен для предотвращения повреждения тканей в месте воспаления или травмы. Кроме того, A1AT обладает противовоспалительными свойствами и тормозит в легких апоптоз эндотелиальных клеток, который играет важную роль в поддержании легочного гомеостаза. Доказана связь низкого уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови и повышенной частоты развития эмфиземы [16, 17].

Синдром бронхиальной обструкции также может быть вызван пролиферацией и повышенной сократимостью гладких мышц, чему способствует воздействие ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ). В свою очередь, АПФ играет важную роль в регуляции кровяного давления, электролитного баланса при гидролизе ангиотензина I в ангиотензин II, имеющий большую вазопрессорную активность, а также участвует в катаболизме провоспалительного медиатора брадикинина, оказывая,

таким образом, противовоспалительный эффект. АПФ, превращая ангиотензин I в вазоактивный ангиотензин II, способствует патогенезу астмы, вызывая обструкцию.

Как известно, слизистые оболочки являются областью контакта организма с окружающей средой. В связи с отсутствием защитной оболочки, в виде кожных покровов, слизистые являются очень чувствительными как к воздействиям с внешней стороны, так и к нарушениям со стороны организма. Одной из основных функций слизистой оболочки является поддержание гомеостаза организма и при необходимости быстрое развитие воспалительных реакций. Основным фактором, обеспечивающим противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства, является секретоглобин. Секретоглобин SCGB1A1 (утероглобин) представляет собой небольшой глобулярный белок, который синтезируется секреторными клетками слизистых оболочек воздухоносных путей, эндометрия и урогенитального тракта (именно этим объясняется его присутствие в крови, моче и других биологических жидкостях) и обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Имеется большое количество работ, посвященных изучению структурных особенностей секретоглобина, однако не до конца исследована его функциональная роль. Секретоглобин обладает провоспалительным эффектом, участвует в регуляции хемотаксиса, а также имеет выраженные противоаллергические и противоопухолевые свойства [17, 20].

Еще одним белком, который действует как антипролиферативный фактор, контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и участвует в иммунном ответе, является трансформирующий ростовой фактор бета (Transforming growth factor beta (TGF-beta)). Это белок, выделяемый клеткой во внеклеточную среду и существующий в трех изоформах: TGF-beta1, TGF-beta2 и TGF-beta3. Доказана роль TGF-beta в различных заболеваниях и синдромах (онкологические, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, синдром Марфана, синдром Лойеса-Дитса, болезнь Паркинсона, синдром приобретенного иммунодефицита). Макрофаги активируют воспалительные стимулы, вызывая активацию плазмينا и высвобождение активного TGF-beta. В свою очередь, TGF-beta1 может снижать секрецию и активность многих цитокинов (интерферон γ , TNF α) и усиливать пролиферацию и синтез коллагена и фибробластов. Отмечена роль TGF-beta1 в патогенезе БА посредством влияния его на дифференцировку клеток органов дыхания при воспалительном процессе. После контакта с аллергеном увеличивается количество и активность TGF-beta1, что приводит к росту количества воспалительных клеток в бронхах, активации фибробластов. Это способствует нарушению эпителия бронхиального дерева и формированию ремоделирования дыхательных путей при БА. В то же время имеются работы, в которых описана роль TGF-beta1 как противовоспалительного цитокина, подавляющего аллергическое воспаление за счет ингибирования синтеза IgE [17, 20].

Одним из осложнений, возникающих у детей с длительным кашлем, является изменение структуры дыхательных путей под действием медиаторов и биологически активных веществ, а именно – склерозирование и гипертрофия гладких мышц и появление эозинофильной инфильтрации просвета бронхов. Этот процесс носит название «ремоделирование». Одну из основных ролей в процессе ремоделирования играют протеолитические ферменты, такие как ММП. Среди всех ММП наиболее значимыми в данном процессе оказались ММП-2 и ММП-9, которые, расщепляя белки матрикса и участвуя в пролиферации гладкомышечных элементов и тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП-1), способствуют развитию ремоделирования бронхов. Препятствием этому выступает функционирование ТИМП-1, который ослабляет активность ММП-9, осаждающаяся на слизистой оболочке респираторного тракта. Многие клеточные популяции продуцируют ТИМП-1, а активируют – цитокины и факторы роста. Существуют многочисленные исследования, доказывающие, что у больных с БА имеется увеличенное количество ММП-9 и ТИМП-1. В то же время практически не изучен вопрос, касающийся процессов ремоделирования у детей с затяжным или хроническим кашлем [20].

В настоящее время все больше исследователей обращают внимание на определение генетических особенностей организма, прогнозирование заболеваний и осложнений в различных отраслях (онкология, кардиология, офтальмология, хирургия), изучение изменений в генах (полиморфизм). Благодаря этому определяется индивидуальный подход, основанный на генотипировании пациентов. Полиморфизмом обычно называют изменения в генах, которые встречаются не реже, чем в 1 % случаев и сами по себе не вызывают наследственного заболевания, но могут быть ассоциированы с так называемыми мультифакториальными заболеваниями. Исследование полиморфизма генов, определение наследственной предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям считаются наиболее перспективными и важными для медицинской науки в целом.

Известно, что фенотипические различия между людьми (особенности иммунных реакций, предрасположенность к заболеваниям) формируются за счет специфических аллелей генов, связанных их полиморфизмом. Поэтому для поисков ранней диагностики, оптимальных методов лечения для каждого

индивидуума, в целях профилактики необходимо изучать ассоциации полиморфизма генов при определенных заболеваниях, в частности, определяющих развитие бронхолегочных заболеваний у детей [20].

Наследование БА передается полигенно. Определена прямая связь хромосом 1 – 21 q (устойчивое, сильное и слабое сцепления) с БА. Выделен ген DENND1B (в локусе хромосомы 1q31), который кодирует белок, связанный с рецептором TNF и приводящий таким образом к развитию астмы.

Установлено, что гены рецепторных молекул (IL-4R α , Fc ϵ RI β , ADR β 2) также связаны с развитием БА. Определено, что полиморфизм Ile50Val гена альфа цепи рецептора интерлейкина-4 (IL-4R α) увеличивает синтез IgE, что и способствует развитию atopической БА. На сегодняшний день известно, что в патогенезе астмы принимают участие белковые продукты генов системы детоксикации ксенобиотиков, гены-модификаторы (GSTM1, GSTT1, CYP2E1, NAT2, SLC11A1) [20].

Н.К. Малая и соавторы выявили у детей в возрасте от 1 года до 5 лет ассоциацию полиморфизма гена ITGB3 с повышением уровня IgE и наличием свистящих хрипов с ранним развитием БА в возрасте 6 лет. Снижение активности белка ITGB3 может привести к повышению уровня трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β 1) в дыхательных путях, что и способствует развитию астмы. Высокая концентрация TGF- β 1 в дыхательных путях является негативным регулятором гиперреактивности и воспаления дыхательных путей. Полиморфизм ITGB3 также ассоциирован с синдромами иммунных разрушений тромбоцитов, особенно с неонатальной тромбоцитопенией и аллоиммунной посттрансфузионной пурпурой [17].

При исследовании генетической предрасположенности у детей с БА обнаружено, что генотип DD гена ACE является фактором риска развития астмы. Однако существуют противоположные данные о том, что на протяжении всей жизни генетически повышенная активность АПФ не является основным фактором риска развития астмы, хронической обструктивной болезни легких, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии [18]. Было проведено исследование ассоциации полиморфизма гена ACE и предрасположенности к БА и обнаружено, что делеция аллели гена ACE не является фактором риска развития астмы [17].

Имеются противоречивые мнения по поводу полиморфизма секретоглобина и его влияния на различные заболевания. Ген секретоглобина SCGB1A1 расположен в 11 хромосоме (11q12.2) и имеет несколько видов полиморфизма. Эта область связана с развитием атопии. Доказана связь полиморфизма SCGB1A1 с развитием воспалительных, аутоиммунных и даже онкологических процессов, в связи с чем возможно его использование для диагностики и лечения воспалительных, аутоиммунных и аллергических заболеваний. Регуляция процессов экспрессии секретоглобина возможна с помощью прогестерона. Ряд ученых показал связь между полиморфизмом секретоглобина и развитием БА, а также других заболеваний (аллергический ринит, системная красная волчанка, саркоидоз, ревматоидный артрит, нефропатия). Однако существуют работы, отрицающие связь полиморфизма секретоглобина и развития аллергических заболеваний, что требует более детального исследования в том же направлении [17].

Кроме того, существуют немногочисленные и противоречивые данные о наличии риска заболевания БА при полиморфизме генов трансформирующего фактора (TGF- β 1). Однонуклеотидный полиморфизм генов TGF- β 1 располагается на 19 хромосоме и регулирует баланс Th1 и Th2 типов иммунного ответа за счет блокировки активации Т-клеток при замене Т на С в положении 918 нуклеотидной последовательности. Нарушение баланса Th1 и Th2 типов иммунного ответа может приводить к развитию аллергических и аутоиммунных заболеваний. В Китае проводилось исследование по исследованию предрасположенности к БА и влиянию полиморфизма +49A/G гена CTLA4 на этот процесс. В результате была доказана роль полиморфизма данного гена в развитии гиперреактивности бронхов, а также БА и тяжести ее течения [15, 16, 17].

Белковый ген регуляции тканей является белковой молекулой, которая необходима в процессах эмбрионального развития организма (а именно – в процессе развития и роста легких) и в регуляции тканевого гомеостаза, а также связана с регуляцией легочной функции, поэтому имеется прямая связь между полиморфизмом данного гена и предрасположенностью к различным бронхолегочным заболеваниям.

В последние годы внимание многих ученых приковано к исследованию антиоксидантов, их роли в развитии организма и в снижении заболеваемости и смертности недоношенных детей. Антиоксиданты, образующиеся эндогенно или поступающие извне, – это ингибиторы окисления, а это, в свою очередь, необходимый процесс в жизнедеятельности организма, поскольку низкий уровень свободных радикалов необходим для процессов созревания и защиты. Самыми известными в настоящее время являются: супероксиддисмутаза, преобразующая кислород в пероксид водорода, каталаза и глутатионпероксидаза, преобразующие пероксид водорода в воду и молекулярный кислород. Одним из важнейших факторов, вызывающих патологию плода и новорожденных, является оксидативный стресс [20].

У новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития и с признаками легочной гипертензии были обнаружены низкие значения антиоксидантных ферментов. У глубоко недоношенных новорожденных из-за низких морфофункциональных особенностей отмечалось затруднение легочной адаптации, соответственно, возникновение оксидантного стресса. В дальнейшем развивалась патология со стороны бронхолегочной системы, поскольку в результате окисления происходит процесс повреждения клетки, ведущий к нарушению эпителия дыхательных путей и дезактивации поверхностно-активного вещества – сурфактанта, что является патогенетической основой формирования бронхолегочной дисплазии.

Обструктивный синдром может возникать в результате потери эластичности легких, что может быть связано с хроническим воспалением, которое приводит к сужению бронхов и вследствие этого к незначительному эффекту от применения β_2 -агонистов (в результате действия других генов). Бронходилататоры действуют на белки, которые находятся на поверхности клеточной мембраны (β_2 адренергические рецепторы), те, в свою очередь, стимулируют симпатическую нервную систему.

В 1987 г. впервые был обнаружен и исследован ген, который находится на плече хромосомы 5 (5q31 33) и кодирует адренергический G протеиновый рецептор. Изучено 9 аллельных варианта гена ADRB2, но к мутациям, а именно – замене аминокислот в цепи, приводят только 4. Имеются многочисленные исследования, доказывающие наличие БА у людей с подобными мутациями гена ADRB2; определенные варианты гена β_2 -адренергического рецептора ассоциированы с тяжестью астмы и недостаточным эффектом от лечения β_2 -агонистами. Однако остается непонятным, влияют ли эти изменения на течение других бронхолегочных заболеваний и возможность развития аллергической патологии, поскольку в доступной литературе таких сведений немного [18].

Доказано, что восприимчивость организма к различным заболеваниям, в том числе и инфекционным, зависит от генетических факторов. Примером этому может служить тот факт, что практически все люди являются инфицированными туберкулезной микобактерией, однако благодаря работе иммунной системы остаются здоровыми, и только у 10 % людей возникает заболевание.

Врожденный иммунитет – это наследственная система защиты организма от различных заболеваний. Иммунные клетки распознают патогены с помощью рецепторных структур, например, «паттерн-распознающих рецепторов» (PRRs), которые подают сигналы для активации генов иммунного ответа и тем самым способствуют выработке противовоспалительных цитокинов. Самыми значимыми рецепторами семейства PRRs являются Toll-подобные рецепторы (TLR), активирующие клеточный иммунный ответ и описанные в 1985 г. В настоящее время изучено 13 представителей Toll-подобных рецепторов, среди которых часть встречается у мышей и человека, часть – только у мышей. Все они играют роль в развитии многих патологических состояний: аутоиммунных, инфекционных и аллергических заболеваниях, однако неизвестна их роль в патогенезе туберкулеза и других бронхолегочных заболеваний.

Таким образом, изучение генетической предрасположенности к заболеваниям органов дыхания является сегодня весьма актуальным. Поскольку благодаря ему станет возможным прогнозирование течения и исхода многих заболеваний, диагностирование болезни на ранних стадиях и, возможно, даже предотвращение развития некоторых патологических состояний.

Несмотря на широкое изучение большого количества генов, в настоящий момент не существует точной картины генетических основ развития гиперреактивности бронхов, бронхиальной астмы и других заболеваний бронхолегочной системы. Поэтому продолжение исследований в этом направлении необходимо и перспективно.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список литературы

1. Афонина Н. А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2010. Т. 18, № 4. С. 157–162.
2. Каусова К. Г., Сапарбеков М. К., Раева Н. Б., Ембердиева Ж. А. К вопросу организации медицинской помощи детям с бронхолегочной патологией // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. № 2. С. 562–564.
3. Орлова Н. В. Кашель в обзоре современных рекомендаций // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 74–81.
4. Ли Б. К., Лай К. Ф. Эпидемиология хронического кашля. Китайское национальное руководство. 2018. С. 62–66.
5. Бунатян Н. Д., Утешев Д. Б., Свириденко А. В. Диагностика и лечение кашля в практике врача общей практики // Русский медицинский журнал. 2010. Т. 18, № 18. С. 1145–1148.
6. Зайцев А. А., Безлепко А. В., Овчинников Ю. В. Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких : методические рекомендации. М. : Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко, 2014. 45 с.
7. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Удальцова Е. В. Дифференциальная диагностика затяжного и хронического кашля у детей // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 7–16.
8. Зайцев А. А., Оковитый С. В., Крюков Е. В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М. : Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко, 2015. 59 с.
9. Зайцев А. А., Оковитый С. В. Кашель : дифференциальный диагноз и рациональная фармакотерапия // Терапевтический архив. 2014. Т. 86, № 12. С. 85–91.
10. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Медленно разрешающаяся/неразрешающаяся внебольничная пневмония // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 5. С. 361–367.
11. Shields M. D., Bush A., Everard M. L., McKenzie S., Primhak R. Руководство по кашлю Британского торакального общества. Рекомендации по оценке и лечению кашля у детей. URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437069?ysclid=1836bpk549829520443>.
12. Васюнина А. В., Краснова Е. И. Современные возможности диагностики коклюша у детей // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 26–28 марта 2012 г.). М.: Династия, 2012. С. 83–84.
13. Гадуа Н. Т. Особенности генетической структуры современных штаммов *Bordetella pertussis* : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013. 26 с.
14. Симбирцев А. С. Цитокины и воспаление // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 1. С. 9–16.
15. Анциферова М. А., Казаков А. А., Александров Г. А. О системе цитокинов // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1, № 2. С. 65.
16. Александрова Ю. Н. О системе цитокинов // Педиатрия. 2007. Т. 86, № 3. С. 124–128.
17. Малая Н. К., Каладзе Н. Н., Малый К. Д. Генетический полиморфизм секретоглобина SCGB1A1 и его роль в развитии бронхиальной астмы у детей // Вестник физиотерапии и курортологии. 2015. Т. 21, № 4. С. 37–41.
18. Волков К. С., Нисевич Л. Л., Намазова-Баранова Л. С., Филянская Е. Г., Алексеева А. А., Баранник В. А. Кашель у детей : особенности ранней диагностики и подходы к терапии // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, № 1. С. 112–116.
19. Шилдс М. Д., Доэрти Г. М. Хронический кашель у детей // Клиническая и неотложная педиатрия. Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 1. С. 11–20.
20. Лебеденко А. А., Шкурят Т. П., Машкина Е. В., Семерник О. Е., Дрейзина Т. К., Тюрина Е. Б. Ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология. Т. 20, № 6. С. 905–912.

References

1. Afonina N. A. Morbidity of the child population with respiratory diseases as a medical and social problem (literature review). Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni Akademika I.P. Pavlova = Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlova. 2010; 18 (4): 157–162. (In Russ.).
2. Kausova K. G., Saparbekov M. K., Raeva N. B., Emberdiyeva Zh. A. On the issue of organizing medical care for children with bronchopulmonary pathology. Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2015; (2): 562–564. (In Russ.).
3. Orlova N. V. Cough in the review of modern recommendations. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019; (6): 74–81. (In Russ.).
4. Li B. K., Lai K. F. Epidemiology of chronic cough. Chinese national leadership. 2018: 62–66. (In Russ.).
5. Bunatyan N. D., Uteshev D. B., Sviridenko A. V. Diagnosis and treatment of cough in the practice of a general practitioner. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2010; 18 (18): 1145–1148. (In Russ.).

6. Zaitsev A. A., Bezlepko A. V., Ovchinnikov Yu. V. Diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Guidelines. Moscow: Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko them. N.N. Burdenko; 2014. 45 p. (In Russ.).
7. Mizernitsky Yu. L., Melnikova I. M., Udaltsova E. V. Differential diagnosis of protracted and chronic cough in children. *Bolezni organov dykhaniya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum = Respiratory Diseases. Supplement to Consilium Medicum*. 2017; (1): 7–16. (In Russ.).
8. Zaitsev A. A., Okovity S. V., Kryukov E. V. Cough. A practical guide for doctors. Moscow : Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko; 2015. 59 p. (In Russ.).
9. Zaitsev A. A., Okovity S. V. Cough: differential diagnosis and rational pharmacotherapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2014; 86 (12): 85–91. (In Russ.).
10. Sinopalnikov A. I., Zaitsev A. A. Slowly resolving / non-resolving community-acquired pneumonia. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2009; 17 (5): 361–367. (In Russ.).
11. Shields M. D., Bush A., Everard M. L., McKenzie S., Primhak R. British Thoracic Society Cough Guide. Recommendations for Evaluation and Treatment of Cough in Children. URL: <https://www.lvrach.ru/2036/partners/15437069?ysclid=1836bpbk549829520443>.
12. Vasyunina A. B., Krasnova E. I. Modern possibilities of diagnosing whooping cough in children. Materials of the IV Annual All-Russian Congress on infectious diseases. (Moscow, March 26–28, 2012). Moscow: Dynasty; 2012: 83–84. (In Russ.).
13. Gadua N. T. Features of the genetic structure of modern strains of Bordetella pertussis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences. Moscow; 2013. 26 p. (In Russ.).
14. Simbirtsev A. S. Cytokines and inflammation. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2002; 1 (1): 9–16. (In Russ.).
15. Antsiferova M. A., Kazakov A. A., Aleksandrov G. A. About the cytokine system. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*. 2002; 1 (2): 65. (In Russ.).
16. Aleksandrova Yu.N. On the cytokine system. *Pediatriya = Pediatrics*. 2007; 86 (3): 124–128. (In Russ.).
17. Malaya N. K., Kaladze N. N., Maly K. D. Genetic polymorphism of secretoglobulin SCGB1A1 and its role in the development of bronchial asthma in children. *Vestnik fizioterapii i kurortologii = Bulletin of physiotherapy and balneology*. 2015; 21 (4): 37–41. (In Russ.).
18. Volkov K. S., Nisevich L. L., Namazova-Baranova L. S., Filyanskaya E. G., Alekseeva A. A., Barannik V. A. Cough in children: features of early diagnosis and approaches to therapy. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Questions of modern pediatrics*. 2013; 12 (1): 112–116. (In Russ.).
19. Shields M. D., Doherty G. M. Chronic cough in children. *Klinicheskaya i neotlozhnaya pediatriya. Novosti. Mneniya. Obuchenie = Clinical and emergency pediatrics. News. Opinions. Education*. 2015; (1): 11–20. (In Russ.).
20. Lebedenko A. A., Shkurat T. P., Mashkina E. V., Semernik O. E., Dreizina T. K., Tyurina E. B. Association of polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes with clinical manifestations of bronchial asthma in children. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*; 20 (6): 905–912. (In Russ.).

Информация об авторах

Е.В. Красилова, кандидат медицинских наук, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог, главный внештатный детский аллерголог-иммунолог Министерства здравоохранения Астраханской области; заведующая отделением аллергологии-иммунологии, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; ассистент кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: el25kv@mail.ru.

О.А. Башкина, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Д.В. Мацакова, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог, Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой; аспирант кафедры факультетской педиатрии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: Djigunya@mail.ru

М.А. Самотруева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: ms1506@mail.ru.

Information about the author

E.V. Krasilova, Cand. Sci. (Med.), pediatrician, allergist-immunologist, Head of Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silischeva; Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: el25kv@mail.ru.

O.A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: bashkina1@mail.ru.

D.V. Matsakova, pediatrician, allergist-immunologist, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silischeva; post-graduate student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: Djigunya@mail.ru

M.A. Samotrueva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: ms1506@mail.ru.*

* Статья поступила в редакцию 21.02.2022; одобрена после рецензирования 15.09.2022; принята к публикации 22.09.2022.

The article was submitted 21.02.2022; approved after reviewing 15.09.2022; accepted for publication 22.09.2022.