

УДК 616.233-007.272-037:616.248– 053.3

DOI 10.17021/2019.14.2.51.59

© Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, 2019

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПОВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ДЛЯ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Савенкова Наталья Дмитриевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Представлены данные по определению предикторов фенотипов рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста с учетом нестабильности фенотипа по истечению времени и трансформации в бронхиальную астму. В исследование вошли 83 ребенка с диагнозом «Рецидивирующий бронхит» в возрасте от 1 года до 6 лет. На основании катamnестического исследования в течение шестилетнего периода исследуемых детей разделили на две группы с учетом фенотипических особенностей. В 1 группу вошли 39 (46,9 %) детей с благоприятным исходом заболевания, во 2 группу – 44 (53,1 %) ребенка, у которых за истекший период идентифицировали бронхиальную астму. При оценке факторов риска рецидивирующего бронхообструктивного синдрома выявлено, что пищевая сенсibilизация ($p = 0,021$), медикаментозная аллергия ($p = 0,021$), эозинофилия ($p = 0,034$), повышение IL-1 β ($p = 0,003$), IL-4 ($p = 0,034$), IL-6 ($p = 0,009$), IL-8 ($p = 0,008$) существенно влияют на формирование персистирующего фенотипа бронхообструктивного синдрома. Для транзитного фенотипа наиболее значимым предиктором стала сопутствующая патология верхних дыхательных путей – риносинусит ($p = 0,008$), аденоидит ($p = 0,008$).

Выявленные предикторы дают возможность идентифицировать фенотипы рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста, что позволит персонализировать терапию и прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, бронхиальная астма, фенотип, прогнозирование, факторы риска.

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF WHEEZING PHENOTYPES FOR THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Savenkova Natal'ya D., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

Dzhumagaziev Anvar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Bezrukova Dina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The article presents the author's own data on the determination of predictors of phenotypes of recurrent wheezing in children of early and preschool age, taking into account the instability of the phenotype after the expiration of time and transformation into bronchial asthma (BA). The study included 83 children with the diagnosis of recurrent bronchitis (RB) at the age of 1 to 6 years. Based on the follow-up study which lasted for a six-year period, the children under study were divided into 2 groups, taking into account the phenotypic characteristics. The first group included

39 (46,9 %) children with a favorable outcome of the disease, the second one – 44 (53,1 %) children diagnosed with bronchial asthma (BA) over the past period. When assessing risk factors for recurrent wheezing, it was revealed that food sensitization ($p = 0,021$), drug allergy ($p = 0,021$), eosinophilia ($p = 0,034$), increased IL-1 β ($p = 0,003$), IL-4 ($p = 0,034$), IL-6 ($p = 0,009$), IL-8 ($p = 0,008$) significantly affect the formation of the persistent wheezing phenotype. For the transient phenotype, the most significant predictors were comorbidities of the upper respiratory tract: rhinosinusitis ($p = 0,008$), adenoiditis ($p = 0,008$).

The discovered predictors make it possible to identify the phenotypes of recurrent wheezing in children of early and preschool age, which will allow personalizing therapy and predicting the outcome of the disease.

Key words: *wheezing, children, bronchial asthma, wheezing phenotypes, prediction, risk factors.*

Введение. В настоящее время изучение фенотипов бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей раннего и дошкольного возраста остается предметом большого клинического интереса [12, 13, 14, 17, 18, 19, 20]. Обусловленный возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта и иммунной системы БОС (в англоязычном звучании – *wheeze*) является общим симптомом комплексом как для обструктивного бронхита, так и для бронхиальной астмы (БА). Во всем мире около 50 % детей младшего возраста имеют хотя бы один эпизод синдрома бронхиальной обструкции [3, 4, 16]. При этом более чем у половины из них (57,5 %) эпизоды обструкции рецидивируют [6, 7, 8], и только у 30–40 % в более старшем возрасте разовьется БА, у остальных пациентов эпизоды бронхиальной обструкции по истечению 6-летнего возраста не повторятся [3, 4, 16].

На протяжении 30 лет этой проблеме было посвящено множество работ, основанных на когортных исследованиях, позволяющих идентифицировать детей с характерными фенотипическими признаками, с целью прогнозирования исхода заболевания.

Одно из первых исследований – Tuscon children’s respiratory Study (TcrS) было проведено в Тусоне, штат Аризона США в 1980–1986 гг. J.A. Castro-Rodriguez с соавторами разработали прогностический индекс – API (Asthma Predictive Index) и предложили его использовать для прогноза риска реализации БА [15, 16]. Кроме того, эти исследователи впервые выделили wheeze-фенотипы:

- транзиторный фенотип БОС (Transient wheeze), характеризующийся благоприятным исходом заболевания, отсутствием рецидивов БОС при достижении 6-летнего возраста;
- персистирующий фенотип БОС (Persistent wheeze), трансформирующийся в БА [5, 8, 9, 15, 16].

Рецидивирование БОС у детей с персистирующим фенотипом продолжается в школьном возрасте [3, 4, 14, 16, 19, 20]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует валидных диагностических критериев для верификации БА у детей раннего возраста, важно идентифицировать маленьких пациентов с персистирующим фенотипом БОС [1, 3, 4, 9, 10]. Определение фенотипов необходимо для лучшего понимания этиопатфизиологических механизмов заболевания, определения значимых факторов риска, что обеспечит персонифицированный подход, лучшее управление и профилактику БА.

Цель: определить наиболее значимые предикторы, характеризующие транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста для прогнозирования развития бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования. В проспективное когортное клиническое исследование был включен 101 ребенок с рецидивирующим БОС в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе 60 (59,4 %) мальчиков и 41 (40,6 %) девочка.

Критерии включения:

- возраст ребенка от 1 года до 6 лет;
- наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции у пациента;
- наличие 3 и более эпизодов БОС в течение года;
- наличие информированного добровольного согласия родителей детей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острая респираторная вирусная инфекция, перенесенная в последние 3 недели;
- рентгенологические признаки инфильтрации легочной ткани;
- наличие врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью;
- высокий прогностический индекс API у обследуемых детей [3, 4].

В ходе катamnестического наблюдения в течение 6 лет из исследования выбыли 18 человек: по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), отсутствия первичной медицинской документации, отказа родителей. Таким образом, под наблюдением осталось 83 ребенка.

На основании катamnестического наблюдения детей с рецидивирующим БОС разделили на две группы в зависимости от исхода заболевания. В состав 1 группы вошли 39 пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, отсутствием рецидивов БОС в последующие 6 лет наблюдения, у которых идентифицировали транзиторный фенотип БОС. Во 2 группу (с персистирующим фенотипом БОС) включили 44 ребенка, у которых БОС продолжал отмечаться в последующие годы с трансформацией в БА.

Контрольную группу составили 32 здоровых ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе сюда вошли 19 (59,4 %) мальчиков и 13 (40,6 %) девочек. Дети контрольной группы в течение последних 4 недель перед обследованием не болели вирусными и бактериальными инфекциями.

У всех исследуемых определяли интерлейкины (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови «сэндвич»-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов: «ИФА-IL-1 β », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», (ООО «Цитокин», Россия) [11].

С целью дальнейшего исследования клинико-патогенетических особенностей изучаемых фенотипов оценивали:

- *эндогенные факторы риска*: наследственную предрасположенность к атопии и БА, а именно – указание в анамнезе у матери, отца, братьев и сестер, бабушек и дедушек и других родственников на БА, аллергический ринит, бытовую, пищевую и медикаментозную аллергию; наследственную предрасположенность к заболеваниям органов дыхания, а именно – частые бронхиты, пневмонии у близких родственников; аллергологический анамнез (пищевая, бытовая, пыльцевая, эпидермальная, медикаментозная аллергия); данные соматического статуса – наличие хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, патологии верхних дыхательных путей; гендерные и возрастные особенности; факторы акушерского анамнеза (частота беременностей и родов, случаи антенатальной и интранатальной гибели плода, искусственное прерывание беременности); особенности течения настоящей беременности (угроза прерывания беременности, токсикоз, анемия, перенесенные острые респираторные заболевания во время беременности, сопутствующая хроническая патология у беременной, фетоплацентарная недостаточность; особенности родоразрешения (кесарево сечение); анти-и/или постнатальные факторы развития ребенка (гестационный возраст, массо-ростовые особенности новорожденного, грудное вскармливание и др.); лабораторные показатели (уровень общего гемоглобина, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов; уровень в сыворотке крови IL-1 β , крови IL-4, крови IL-6, крови IL-8; уровень иммуноглобулинов А, М, G, E, уровень показателей фагоцитоза и клеточного иммунитета);

- *экзогенные факторы риска*: социально-гигиенические (место жительства, курение матери и/или членов семьи, наличие двух и более детей в семье). Анализировали временные и эпидемиологические данные – посещение детского сада, возраст ребенка при появлении первого синдрома бронхиальной обструкции, рецидивы бронхиальной обструкции после перенесенной пневмонии и/или бронхита.

Количественные переменные описывали с использованием среднего и стандартного отклонения. Номинальные переменные отображены с применением абсолютных и относительных частот. Клинические характеристики пациентов с транзиторным и персистирующим фенотипами БОС сравнивали с условно здоровыми детьми интересующего возрастного диапазона.

Полученные при анализе клинико-анамнестических данных качественные и количественные показатели были преобразованы в порядковые переменные, сгруппированы в четырехпольные таблицы сопряженности 2 \times 2. На 1 этапе анализа оценивали прогностические коэффициенты (ПК) значимости различий исходов в зависимости от воздействия факторов риска. На 2 этапе анализа сравнивали частоты встречаемости наиболее значимых признаков и проводили попарное сравнение групп, используя критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и (или) точный (двусторонний) критерий Фишера. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при $p < 0,05$.

На 3 этапе анализа оценивали относительный риск (RR) и стандартную ошибку относительного риска (S) в виде (RR \pm S), и рассчитывали для него 95 % доверительный интервал (CI). Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp) риска. Полученную информацию использовали для расчета прогностической ценности полученных результатов с целью оценки вероятности наличия (LR+) или отсутствия (LR-) заболевания.

На 4 этапе анализа определяли критерий ϕ для оценки силы связи между номинальными переменными факторов риска и исходом. Интерпретацию полученных значений осуществляли в соответствии с рекомендациями Rea & Parker. Все исследования были выполнены с использованием статистического пакета «SPSS Statistics 17.0.1» for Windows фирмы SPSS Inc. и Microsoft Office Excel 2007 с применением многовариантного поэтапного логистического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Наибольший интерес представляло изучение факторов риска, характерных для рассматриваемых фенотипов рецидивирующего БОС.

Современные авторы говорят о том, что одним из значимых факторов риска в формировании БА является атопия [1, 3, 4]. В данном исследовании проявления атопии у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами БОС по сравнению с группой контроля является значимым предиктором. Так, у детей с персистирующим фенотипом БОС по сравнению с группой контроля ПК = 12,3, в то время как у детей с транзиторным фенотипом БОС по сравнению с группой контроля ПК = 10,3. Значимость этого фактора риска в развитии изучаемых фенотипов оказалась различной: для персистирующего фенотипа БОС критерий χ^2 составил 20,1 при $p = 0,001$, LR+ = 17,1, а для транзиторного фенотипа – критерий $\chi^2 = 8,7$ при $p = 0,004$, LR+ = 10,7.

Для персистирующего фенотипа БОС отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям информативен (ПК = 4,4), критерий χ^2 составил 4,8 при $p = 0,024$, в то время как для транзиторного фенотипа БОС не имеет существенного значения (ПК = -1,1). Если анализировать значимость атопии в связи с наследственной предрасположенностью в зависимости от степени родства, то становится ясным, что атопия по материнской линии: ПК = 0,5, критерий $\chi^2 = 0,6$ при $p = 0,845$, по отцовской линии – ПК = 3,1, критерий $\chi^2 = 0,1$ при $p = 0,899$, еще менее значимым оказался риск при указании в анамнезе атопии у родственников II линии родства атопии: у бабушки ПК = -1,7, критерий $\chi^2 = 0,1$ при $p = 0,934$ и бабушки ПК = 1,3, критерий $\chi^2 = 0,2$ при $p = 0,650$.

Манифестация заболевания на первом году жизни характерна как для персистирующего фенотипа БОС – ПК = 10,1, критерий $\chi^2 = 8,2$ при $p = 0,005$, так и для транзиторного фенотипа БОС – ПК = 9,7, критерий $\chi^2 = 6,6$ при $p = 0,010$. Дебют заболевания возможен и на 2–3 году жизни, что характерно для реализации персистирующего (ПК = 9,8, критерий $\chi^2 = 7,3$ при $p = 0,007$) и транзиторного фенотипов БОС (ПК = 10,9, критерий $\chi^2 = 11,0$ при $p = 0,001$).

Несмотря на то, что в анализируемых фенотипах отмечался половой диссонанс (в исследуемых группах преобладали мальчики), гендерные характеристики не определены как значимые факторы риска в прогнозировании исхода рецидивирующего БОС. У детей с персистирующим фенотипом БОС сопутствующая патология верхних дыхательных путей не влияет на исход заболевания, в отличие от транзиторного фенотипа, при котором выявление такой патологии, как риносинусит (ПК = 9,3, критерий $\chi^2 = 5,7$ при $p = 0,018$), аденоидит (ПК = 19,3, критерий $\chi^2 = 7,8$ при $p = 0,018$), является достоверно значимым фактором в развитии заболевания.

Исследование стандартных лабораторных показателей крови выявило, что для детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции характерны следующие изменения в гемограмме – эозинофилия (ПК = 4,4, критерий $\chi^2 = 7,009$ при $p = 0,009$), лейкопения (ПК = 2,9, критерий $\chi^2 = 11,726$, при $p = 0,001$).

При транзиторном фенотипе бронхообструкции достоверно значимых изменений в гемограмме не выявлено.

Анализ показателей фагоцитарного звена иммунитета достоверно значимых различий между группами сравнения не выявил. По-видимому, изменения в иммунограмме носят транзиторный характер, присущий детям раннего и дошкольного возраста. Достоверно высокие показатели IgG определены в обеих исследуемых группах: у детей с персистирующим фенотипом БОС – ПК = 8,5, критерий $\chi^2 = 21,1$ при $p = 0,001$, у детей с транзиторным фенотипом – ПК = 8,6, критерий $\chi^2 = 32,6$ при $p = 0,001$, что соответствует данным исследования, проведенного в Астраханском регионе [2].

Изучая на следующем этапе анализа наиболее значимые факторы риска в реализации рецидивирующего БОС, выявили, что для персистирующего фенотипа проявления атопии у исследуемых детей повышают вероятность реализации бронхиальной обструкции в 2,4 раза (RR = 2,42 ± 0,18, 95 % CI: 1,69–3,47), для транзиторного фенотипа БОС – в 2 раза (RR = 2,02 ± 0,16, 95 % CI: 1,46–2,77).

При оценке наследственного анамнеза установлено, что частота встречаемости атопии у родителей и родственников II линии (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит) выше у детей с персистирующим фенотипом (RR = 1,25 ± 0,16, 95 % CI: 0,92–1,19).

Согласно представленным данным для транзиторного фенотипа БОС значимыми были такие факторы со стороны матери, как обострение хронической патологии во время беременности

(RR = 1,45 ± 0,21, 95 % CI: 0,96–2,22), а для персистирующего фенотипа – количество беременностей более 2 (RR = 1,84 ± 0,26, 95 % CI: 1,09–3,09).

Также установлено, что в гемограмме у детей с персистирующим фенотипом БОС достоверно чаще определялись эозинофилия (RR = 1,54 ± 0,17, 95 % CI: 1,10–2,16), лимфоцитоз (RR = 1,44 ± 0,18, 95% CI: 1,01–2,05), лейкопения (RR = 2,54 ± 0,33, 95% CI: 1,33–4,84).

Особого внимания заслуживает определение уровня цитокинов в сыворотке крови. Так, у детей с транзиторным фенотипом БОС достоверно чаще определяли повышение IL-6 (RR = 1,63 ± 0,23, 95 % CI: 1,04–2,57), в то время как у детей с персистирующим фенотипом БОС отмечалось повышение всех изучаемых интерлейкинов: IL-1β (RR = 1,92 ± 0,24, 95 % CI: 1,19–3,09), IL-4 (RR = 1,54 ± 0,17, 95 % CI: 1,10–2,16), IL-6 (RR = 1,73 ± 0,22, 95 % CI: 1,11–2,67), IL-8 (RR = 2,08 ± 0,373, 95 % CI: 1,0–4,31).

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ значимости выявленных факторов риска развития рецидивирующего БОС (табл. 1).

Таблица 1

**Анализ значимости факторов риска
у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами БОС**

Фактор риска	Транзиторный фенотип БОС	Персистирующий фенотип БОС
Проявления атопии у обследованных детей		
Пищевая аллергия	0,378	0,021*
Медикаментозная аллергия	0,128	0,021*
Отягощенный наследственный анамнез		
Атопия у матери (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	0,646	1,000
Атопия у отца (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	1,000	1,000
Возраст возникновения первого эпизода БОС		
До года	0,004*	0,001*
2–3 года	0,001*	0,002*
Коморбидная патология верхних дыхательных путей		
Риносинусит	0,008*	0,229
Аденоидит	0,008*	0,134
Количество беременностей в анамнезе у матери		
Более 2	0,809	0,012*
Экстрагенитальные заболевания матери		
Обострение хронической патологии во время беременности	1,000	1,000
Массо-ростовые показатели при рождении		
Масса более 4 000 г	1,000	0,074
Лабораторные показатели исследования периферической крови		
Лейкопения	1,000	0,001*
Эозинофилия	0,392	0,034*
Исследование цитокинового профиля		
Повышение в сыворотке крови IL-1β	0,602	0,003*
Повышение в сыворотке крови IL-4	0,392	0,034*
Повышение в сыворотке крови IL-6	0,030*	0,009*
Повышение в сыворотке крови IL-8	0,189	0,008*
Анализ иммунограммы		
Снижение иммуноглобулина А	0,627	1,000
Повышение иммуноглобулина G	0,001*	0,001*

Примечание: точный критерий Фишера (двусторонний), * – $p < 0,05$

Применяя пошаговое исключение предикторов с учетом достоверности, построили клинко-прогностическую модель персистирующего фенотипа БОС с высоким риском трансформации в БА (табл. 2).

Сравнительный анализ величины эффекта предикторов персистирующего фенотипа БОС у детей

Предикторы	Значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса	Уровень значимости $p < 0,05$	Значение критерия ϕ^{\wedge}
Проявления атопии у ребенка	20,1	0,001	0,550***
Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)	4,8	0,024	0,255*
Количество беременностей более 2 у матери	6,1	0,014	0,315*
Эозинофилия	7,0	0,009	0,340*
Лейкопения	11,7	0,001	0,427**
Повышение в сыворотке крови IL-1 β	8,1	0,005	0,359*
Повышение в сыворотке крови IL-4	7,0	0,009	0,340*
Повышение в сыворотке крови IL-6	5,9	0,015	0,317*
Повышение в сыворотке крови IL-8	6,1	0,005	0,317*
Повышение иммуноглобулина G	21,1	0,001	0,562***

Примечание: \wedge – интерпретация полученных значений критерия ϕ согласно рекомендациям Rea&Parker:

* – средняя взаимосвязь; ** – относительно сильная взаимосвязь; *** – сильная взаимосвязь

Многими исследователями доказана высокая вероятность (76 %) развития БА у детей в школьном возрасте с положительным прогностическим индексом – API, в то время как изучению возможного риска трансформации рецидивирующего БОС в БА у детей с отрицательным прогностическим индексом – API посвящено весьма мало работ [15, 17, 18, 20].

Таким образом, выявление у детей раннего возраста, имеющих на момент исследования отрицательный прогностический индекс API, наиболее значимых факторов риска возрастной эволюции рецидивирующего БОС в БА стало приоритетным направлением для данного исследования.

По данным литературы, одним из валидных критериев риска реализации БА у детей с рецидивирующим БОС, оцениваемых с помощью индекса API, является верифицированный диагноз БА у родителей [3]. В данном исследовании показана значимость любых проявлений атопии у родственников ребенка (как I, так и II линии родства).

В связи с тем, что эозинофилия, являясь одним из малых критериев прогностического индекса API, не имела в совокупности с другими критериями достаточных оснований для утверждения обратного, в исследование были включены дети, у которых определено содержание эозинофилов в периферической крови более 4 %. Так, у детей с транзитным фенотипом БОС среднее значение эозинофилов в гемограмме составило $3,4 \pm 0,5\%$, а у детей с персистирующим фенотипом – $4,7 \pm 0,8\%$, ($p = 0,900$, критерий Краскела-Уоллеса). Таким образом, в ходе многомерного анализа эозинофилия у детей с персистирующим фенотипом определена как значимый фактор риска развития БА.

Выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей с рецидивирующим БОС не имеют гендерных, возрастных и межгрупповых отличий, в связи с чем важным представлялось исследовать цитокиновый профиль у детей с исследуемыми фенотипами БОС.

Несмотря на то, что у детей с персистирующим фенотипом БОС отмечалось повышение уровня всего спектра представленных цитокинов, не все они могут быть использованы для верификации фенотипа. Так, повышение в сыворотке крови IL-6 выявлено в обоих изучаемых фенотипах БОС, поэтому для идентификации фенотипа он не пригоден.

Заключение. Наиболее значимыми предикторами в реализации бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом являются любые проявления атопии у ребенка, у родственников (вне зависимости от степени родства), гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения), гипериммуноглобулинемия G и повышение в сыворотке крови уровня IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8.

Для транзитного фенотипа бронхообструктивного синдрома предикторами являются сопутствующая патология верхних дыхательных путей (аденоидит, риносинусит), гипериммуноглобулинемия G, повышение в сыворотке крови уровня IL-6.

Для верификации персистирующего фенотипа могут быть использованы такие критерии, как любые проявления атопии у ребенка, у родственников (вне зависимости от степени родства), гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения) и повышение в сыворотке крови уровня IL-4, IL-8.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 71–75.
2. Башкина, О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиновая терапия у детей с рецидивированием респираторных заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / О. А. Башкина. – М., 2006. – 50 с.
3. Геппе, Н. А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина, А. Б. Малахов, Ю. Л. Мизерницкий, В. А. Ревякина. – М. : Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
5. Ильенкова, Н. А. Дифференциальный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста / Н. А. Ильенкова, С. В. Смирнова, Н. А. Соловьева, И. В. Черепанова // Доктор ру. – 2016 – Т. 6, № 123. – С. 6–11.
6. Савенкова, Н. Д. Использование аппарата неинвазивного микроволнового воздействия в реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // Экология человека. – 2017. – № 12. – С. 53–59.
7. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска развития рецидивирующего бронхита у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5–6 октября 2017 г.) / под ред. О. А. Башкиной, О. В. Рубальского. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2017. – С. 146–148.
8. Савенкова, Н. Д. Рецидивирующий бронхит у детей : состояние проблемы / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 29–37.
9. Симонова, О. И. Бронхообструктивный синдром у детей : новое решение старой проблемы / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, А. А. Алексеева, А. А. Томилова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 276–280.
10. Стройкова, Т. Р. Критерий контроля при прогнозировании бронхиальной астмы / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Ю. Л. Мизерницкий / Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной. – Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2018. – С. 175–176.
11. Хайтов, Р. М. Аллергология и иммунология : национальное руководство / Р. И. Хайтов, Н. И. Ильина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
12. Brand, P. L. P. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children : an evidence-based approach / P. L. P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, P. L. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A. L. Boner, J. A. Castro-Rodriguez, A. Custovic // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 32. – P. 1096–1110.
13. Gern, J. E. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy / J. E. Gern, A. Calatroni, K. F. Jaffee, H. Lynn, A. Dresen // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 140, № 3, – P. 836–844.
14. Granell, R. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children : A population-based birth cohort / R. Granell, A. J. Henderson, J. A. Sterne // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 138, № 4. – P. 1060–1070.
15. Castro-Rodriguez, J. A. The Asthma Predictive Index : early diagnosis of asthma / J. A. Castro-Rodriguez // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157–161.
16. Kim, H. Asthma biomarkers in the age of biologics / H. Kim, A. K. Ellis, D. Fischer, M. Noseworthy, R. Olivenstein, K. R. Chapman, J. Lee // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 13. – P. 48–65.
17. Morgan, W. J. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 years of life / W. J. Morgan, D. A. Stern, D. L. Sherrill, S. Guerra, C. J. Holberg, T. W. Guilbert, L. M. Taussig, A. L. Wright, F. D. Martinez // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 172, № 10 – P. 1253–1258.
18. Sly, P. D. Early identification of children likely to develop persistent asthma : atopy is an integral component of the high risk phenotype / P. D. Sly, A. L. Boner, B. Bjorksten, A. Bush, A. Custovic, P. A. Eigenmann, J. E. Gern, J. Gerritsen, E. Hamelmann, P. J. Helms, R. F. Lemanske, F. Martinez, S. Pedersen, H. Renz, H. Sampson, E. Mutius, U. Wahn, P. G. Holt // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9643. – P. 1100–1106.
19. Uphoff, E. P. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe / E. P. Uphoff, P. K. Bird, J. M. Antó, M. Basterrechea, A. von Berg, A. Bergström, J. Bousquet, L. Chatzi, M. P. Fantini, A. Ferrero, U. Gehring, D. Gori, J. Heinrich // European Respiratory Journal. Open Research. – 2017. – Vol. 3. № 3. – pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.
20. Usemann, J. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age / J. Usemann, B. Xu, E. Delgado-Eckert, I. Korten, P. Anagnostopoulou, O. Gorlanova, C. Kuehni, M. Rössli, P. Latzin, U. Frey // European Respiratory Journal. Open Research. – 2018. – Vol. 4, № 4. – pii: 00037–2018. doi:10.1183 / 23120541.00037-2018.

References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Razrabotka novykh metodov diagnostiki bronkhial'noy astmy u detey [The working – out of new methods of diagnostics of bronchial asthma in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 71–75.
2. Bashkina O. A. Kliniko-immunologicheskiy monitoring i tsitokinovaya terapiya u detey s retsidivirovaniem respiratornykh zabolovaniy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical and immunological monitoring and cytokine therapy in children with respiratory disease recurrence. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 50 p.
3. Geppe N. A., Kolosova N. G., Kondyurina E. G., Malakhov A. B., Mizernitskiy Yu. L., Revyakina V. A. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika" [National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy"]. Moscow, Original-maket Publishing house, 2017, 160 p.
4. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2014 g.), perevod s angliyskogo, Pod red. Belevskogo A. S. [The global strategy of treatment and prophylaxis of bronchial asthma (revision of 2014), translated from English, ed. Belevskiy A.S.]. Moscow, Russian Respiratory Society, 2015, 148 p.
5. Il'yenkova N. A., Smirnova S. V., Solov'yova N. A., Cherepanova I. V. Differentsial'nyy podkhod k bronkhoobstruktivnomu sindromu u detey grudnogo vozrasta [Bronchial obstruction in infants: case-specific approach]. *Doktor.Ru [Doctor.Ru]*, 2016, no. 6 (123), pp. 6–11.
6. Savenkova N. D., Dzhumagaziyev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V. Ispol'zovaniye apparata nein-vazivnogo mikrovolnovogo vozdeystviya v reabilitatsii detey s retsidiviruyushchim bronkhitom [Rehabilitation of children with recurrent bronchitis using a non-invasive apparatus of microwave exposure] *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*, 2017, no. 12, pp. 53–59.
7. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V. Prognozirovaniye riska razvitiya retsidiviruyushchego bronkhita u detey [Prediction of the risk of recurrent bronchitis in children]. *Materialy II Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the 2nd International Conference of the Caspian Littoral States "Current issues of modern medicine". Astrakhan, October 5–6, 2017]. Astrakhan. Astrakhan State Medical University, 2017, pp. 146–148.
8. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Retsidiviruyushchiy bronkhit u detey: sostoyaniye problemy [Recurrent bronchitis in children: state of the problem]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 29–37.
9. Simonova O. I., Gorinova Yu. V., Alekseeva A. A., Tomilova A. A. Bronkhoobstruktivnyy sindrom u detey: novoye resheniye staroy problemy [Bronchial obstruction in children: a new solution to an old problem]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 276–280.
10. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Mizernitskiy Yu. L. Kriteriy kontrolya pri prognozirovanii bronkhial'noy astmy [Criterion of control in predicting bronchial asthma]. *Materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the 3rd International Conference of the Caspian Littoral States "Current issues of modern medicine". Astrakhan, October 4–5, 2018]. Astrakhan. Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 175–176.
11. Khaitov R. M., Il'ina N. I. Allergologiya i immunologiya. Natsional'noye rukovodstvo [Allergology and Immunology. National guidance]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 640 p.
12. Brand, P. L. P., Baraldi E., Bisgaard H., Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A., Custovic A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*, 2018, vol. 32, pp. 1096–1110.
13. Gern J. E., Calatroni E. A., Jaffee K. F., Lynn H., Dresen A. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, vol. 140, no. 3, pp. 836–844.
14. Granell R., Henderson A. J., Sterne J. A. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: a population-based birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, vol. 138, no. 4, pp. 1060–1070.
15. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 157–161.
16. Kim H., Ellis A. K., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K. R., J. Lee J. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2017, vol. 13, pp. 48–65.
17. Morgan W. J., Stern D. A., Sherril D. L., Guerra S., Holberg C. J., Guilbert T. W., Taussig L. M., Wright A. L., Martinez F. D. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 years of life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, vol. 172, no. 10, pp. 1253–1258.
18. Sly P. D., Boner A. L., Bjorksten B., Bush A., Custovic A., Eigenmann P. A., Gern J. E., Gerritsen J., Hamelmann E., Helms P. J., Lemanske R. F., Martinez F., Pedersen S., Renz H., Sampson H., Mutius E., Wahn U., Holt P. G. Early identification of children likely to develop persistent asthma: atopy is an integral component of the high risk phenotype. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9643, pp. 1100–1106.

19. Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

20. Usemann J. Xu B., Delgado-Eckert E., Korten I., Anagnostopoulou P., Gorlanova O., Kuehni C., Rössli M., Latzin P., Frey U. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2018, vol. 4, no. 4, pii: 00037–2018. doi:10.1183 / 23120541.00037-2018.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.233-007.272-053.3-078.73-037

DOI 10.17021/2019.14.2.59.66

© Е.Н. Селиверстова, Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина,
Т.Р. Стройкова, З.М. Гапархоева, 2019

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА ИЛ-4 ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ СИНДРОМА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Селиверстова Екатерина Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: mega.astor@mail.ru.

Гапархоева Залина Муссаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Среди детей младшего возраста отмечается тенденция к росту респираторной патологии, сопровождающейся синдромом бронхиальной обструкции, что является одной из актуальных медико-социальных проблем. Сегодня в связи с гетерогенностью названного синдрома ведется активный поиск клинико-лабораторных предикторов, позволяющих прогнозировать дальнейшее его течение с трансформацией в ту или иную нозологическую форму заболеваний нижних дыхательных путей для формирования персонализированного подхода к терапии. Особый интерес вызывает изучение иммуногенетических основ с выявлением протективных аллелей генов, участвующих в воспалительном ответе (в частности, генов цитокинов и их рецепторов) и позволяющих формировать долгосрочный прогноз заболевания. Изучено влияние полиморфизма С-590Т гена интерлейкин 4 на реализацию таких заболеваний у детей, как бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Рассмотрено воздействие данных аллелей и полиморфизмов на фенотипические характеристики синдрома бронхиальной обструкции и клинико-anamnestические особенности течения заболеваний. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для постановки диагноза и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, ген ИЛ-4, цитокины.