

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

*На правах рукописи*

**Умарова Саодат**

**ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ  
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ**

Специальность 5.А720201

**Магистерская диссертация на соискание  
степени магистра по педиатрии**

**Научный руководитель:  
к.м.н., и.о. доцента Ибатова Ш.М.**

**Самарканд 2016**

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	<b>3</b>
<b>ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b>	<b>7</b>
<b>1.1. Бронхообструктивный синдром у детей: распространенность, трудности дифференциальной диагностики, прогноз</b>	<b>8</b>
<b>1.2. Особенности патогенеза бронхообструктивного синдрома у детей</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Вариабельность факторов риска в развитии бронхообструктивного синдрома у детей</b>	<b>25</b>
<b>ГЛАВА II. Общая характеристика обследованных больных и методы исследования</b>	<b>33</b>
<b>2.1. Общая характеристика обследованных больных</b>	<b>33</b>
<b>2.2. Методы исследования</b>	<b>39</b>
<b>ГЛАВА III. Результаты исследования</b>	<b>45</b>
<b>3.1. Особенности клинического течения бронхиальной обструкции у детей</b>	<b>45</b>
<b>3.2. Систематика факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей</b>	<b>55</b>
<b>ГЛАВА IV. Катамнестический анализ групп с высоким фактором риска по развитию бронхиальной астмы у детей перенесших бронхообструктивный синдром.</b>	<b>67</b>
<b>ГЛАВА V. Заключение</b>	<b>72</b>
<b>Выводы</b>	<b>86</b>
<b>Практические рекомендации</b>	<b>87</b>
<b>Список литературы</b>	<b>88</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** Заболевания органов дыхания на сегодняшний день не теряют своей актуальности. В Республике Узбекистан они занимают первое место в структуре детской заболеваемости и смертности [3, 44, 55, 56]. Широкое распространение у детей раннего возраста имеют острые пневмонии и бронхиты, протекающие с бронхообструктивным синдромом (БОС), который зачастую обуславливает неблагоприятный исход основного заболевания у ребенка. На возникновение и развитие БОС оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная инфекция, которая по данным разных авторов обуславливает обструкцию от 5% до 40% случаев [13, 17, 40, 50, 51]. Влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС признается большинством исследователей. Это - отягощенный аллергологический анамнез, наследственная предрасположенность к атопии, гиперреактивность бронхов, перинатальная патология, рахит, раннее искусственное вскармливание, перенесенное респираторное заболевание в возрасте 6-12 месяцев [3, 11, 34, 46, 47, 55, 56].

Частота БОС, развившегося на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, по данным разных авторов составляет 5-40%. У детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии БОС, как правило, развивается чаще - в 30-50% случаев; такая же тенденция имеется у детей, часто болеющих респираторными инфекциями (более 6 раз в год). Факторами риска развития бронхиальной обструкции у детей являются: широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей; возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки; особенности местного иммунитета; пассивное курение; неблагоприятное состояние окружающей внешней среды [8, 41].

Большинство исследователей признают влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС - это токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в раннем возрасте, наследственная и врожденная патология бронхолегочной системы.

Прогнозирование астмы в раннем возрасте по-прежнему вызывает трудности. В некоторых исследованиях до двух третей детей с БА не имели симптомов БОС в раннем возрасте [67,200] и соответственно у этих детей имела место поздняя диагностика БА [71,73,103]. По данным Мизерницкого Ю.Л. спустя 4-8 лет после госпитализации по поводу БОС при ОРИ, более половины из числа этих детей страдали типичной БА, не распознанной в раннем возрасте [29].

**ЦЕЛЬЮ** настоящей работы является проведение систематизации факторов риска развития БОС у детей, а также разработка критериев прогнозирования рецидивирования эпизодов БОС и развития БА.

**ЗАДАЧИ:** 1. Методом ретроспективного анализа изучить клиничко-анамнестическую картину БОС при ООБ, сопоставив их с данными больных ОБ, у детей находившихся на стационарном лечении в СФРНЦЭМП в течении 2012-2015 гг.

2. По полученным результатам провести систематизацию основных, дополнительных и незначимых факторов риска развития БОС у детей.

3. Проведение катамнестического наблюдения за детьми, перенесшими в анамнезе БОС с высокими факторами риска по развитию БА и рецидивированию у них эпизодов БОС.

### **Основные положения выносимые на защиту.**

1. Развитие БОС при ООБ у детей во многом зависит от наличия основных и дополнительных факторов риска, которые усугубляют течение и исход заболевания.
2. Факторы высокого риска не только оказывают негативное влияние на течение заболевания, а в дальнейшем могут предрасполагать к рецидивированию эпизодов БОС у детей, способствуя развитию у них БА

### **Практическая значимость**

Предложенные информативные критерии значимости факторов риска по критерию  $\chi^2$  Пирсона с учетом уровня значимости (P) позволяют прогнозировать развитие заболевания и его течения. Родителям, врачам СВП и СП, пульмонологам, аллергологам следует проводить профилактическую работу с детьми, по устранению управляемых факторов риска и причин, что в дальнейшем будет способствовать предупреждению у них повторных эпизодов БОС и развитию БА.

### **Научная новизна**

1. На основании эпидемиологического статистического метода исследования нами впервые проведена систематика факторов риска развития БОС у детей при ООБ.
2. Согласно критериям  $\chi^2$  Пирсона с учетом уровня значимости составлена информативная таблица основных, дополнительных и незначимых факторов риска развития БОС при ООБ у детей.
3. Научно обоснованный подход к распределению факторов риска развития БОС позволит применить индивидуальную тактику ведения больных, профилактики заболевания и устранению управляемых факторов.
4. В катамнестическом наблюдении 18 детей, перенесших в анамнезе БОС, с высокими факторами риска наблюдаются более частые эпизоды БОС (59,2%), чем у больных с незначимыми факторами риска. Причем, в 3 (16,6%) случаях у больных БОС с высокими факторами риска был констатирован диагноз БА.

### **Объект исследования.**

Путем ретроспективного исследования нами обработаны 912 историй болезни детей, в возрасте 2 мес-5 лет, госпитализированных в отделения педиатрического блока СФРНЦЭМП в течении 2012-2015 гг. БОС развившийся на фоне острого обструктивного бронхита (ООБ) был диагностирован у 494 детей. В группе сравнения острый бронхит (ОБ) без явлений обструкции был констатирован у 418 больных.

### **Внедрение результатов в практическое здравоохранение.**

Результаты работы внедрены в практическую деятельность врачей СФРНЦЭМП (Акты внедрения: № 24 от 19.09.14, №№ 13 и 18 от 10.09.15).

### **Апробация работы**

Материалы диссертации доложены на заседаниях кафедр педиатрии №4, педиатрии №1 и неотложной педиатрии, на проблемной комиссии по педиатрии СамМИ, на республиканских научно-практических конференциях молодых ученых СамМИ (2014, 2015), АндМИ (2014), БухМИ (2016), на VII съезде педиатров Узбекистана (2014).

**Публикации:** по материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 4 статьи, 11 тезисов.

### **Структура и объем диссертации.**

Диссертационная работа изложена на 92 печатных листах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами, 6 рисунками, двумя выписками из истории болезни. Состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 202 источников, в том числе 141 зарубежной литературы.

## **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Постановлением Президента Республики Узбекистан от 9 февраля 2016 года №ПП-2487 «О Государственной программе - Год здоровой матери и ребёнка», учитывая вековые традиции, присущие народу Узбекистана и в целях осуществления широкого комплекса мер, направленных на более глубокое осознание и утверждение в обществе важной жизненной ценности и благородной идеи «Здоровая мать и ребенок - основа счастливой семьи, счастливая семья - основа процветающего государства», совершенствование системы охраны семьи, материнства и детства, формирование в обществе атмосферы особого почтения и уважения к матерям, воспитание здорового и гармонично развитого поколения, а также в связи с провозглашением в Узбекистане 2016 года – «Годом здоровой матери и ребёнка» утверждена Государственная программа «Год здоровой матери и ребёнка» [33].

Приоритетными задачами и направлениями её реализации являются дальнейшее совершенствование законодательства и нормативно-правовой базы, касающейся охраны семьи, материнства и детства. Узбекистан, независимо от того, какие программные установки принимаются в государстве, отдает приоритет социальным программам, в частности, здоровью матери и ребенка.

Принимавшая участие в международном симпозиуме, посвященном приоритетному направлению государственной политики Узбекистана - «Здоровая мать - здоровый ребенок», прошедшем 25-26 ноября 2011 года в Ташкенте Генеральный директор ВОЗ (World Health Organization) Маргарет Чан подчеркнула, что для достижения «Целей развития тысячелетия», среди немногих целей и задач в Узбекистане, в качестве приоритета обозначено «здоровье матери и ребенка».

В результате реализации комплекса мер в Республике Узбекистан за последние 20 лет более чем в три раза снизились материнская и младенческая смертность. Благодаря проводимым в нашей стране реформам в здравоохранении, значительно улучшились большинство из показателей, характеризующих состояние здоровья матери и ребенка. Однако, несмотря на проводимые успешные и эффективные мероприятия в сфере охраны здоровья подрастающего поколения, некоторые аспекты оставляют желать лучшего. В педиатрии среди таковых проблем остаётся бронхолегочная патология, которая на протяжении длительного времени занимая лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости детей, на сегодняшний день не теряет своей актуальности.

### **1.1. Бронхообструктивный синдром у детей: распространенность, трудности дифференциальной диагностики, прогноз.**

По данным официальной статистики болезни органов дыхания лидируют в структуре заболеваемости в детском возрасте [4,10]. Важно отметить высокий ежегодный темп прироста распространенности бронхиальной астмы у детей, который достигает 20%. При этом, в последние годы БА все чаще регистрируется у детей первых лет жизни [4,43,193]. Свистящие хрипы в дошкольном возрасте, как предиктор развития в дальнейшем БА, составляют общую проблему во всем мире [153,172,173,157,199,200]. С БОС протекают множество заболеваний бронхолегочной системы: ООБ, БА, бронхолегочная дисплазия (БЛД), врожденные пороки развития (ВПР) бронхолегочной системы (трахеобронхомаляция, трахеобронхомегалия, пороки развития легкого и др.), муковисцидоз, аспирационный синдром, инородное тело и т.д. [5,6,69]. Однотипность клинических симптомов бронхиальной обструкции при этих заболеваниях, затрудняет раннюю диагностику и тактику лечения, что может привести к затяжному и рецидивирующему течению некоторых из них.

БОС - это симптомокомплекс, который клинически проявляется приступообразным кашлем, экспираторной одышкой, приступами удушья и связан с нарушением бронхиальной проходимости функционального или органического происхождения [8, 10, 11, 36, 42]. Сам по себе БОС имеет характерную клиническую картину, поэтому трудностей с его диагностикой не возникает. Особенно клинически ярко БОС проявляется у детей первых лет жизни, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания: узость дыхательных путей, недостаточная эластичность легких, мягкость хрящей бронхиального дерева, недостаточная ригидность грудной клетки, склонность к развитию отеков, гиперсекреция вязкой слизи, слабое развитие гладких мышц бронхов [43]. Сталкиваясь с БОС у детей грудного возраста на практике, врач, как правило, выставляет диагноз обструктивный бронхит или бронхиолит, протекающие с симптомами дыхательной недостаточности, развивающиеся чаще на фоне ОРИ [32, 71].

При этом, БОС может быть следствием аллергического воспаления трахеобронхиального дерева, обтурационной непроходимости или гемодинамических нарушений, ремоделирования дыхательных путей (БЛД, дистония бронхиального дерева, ВПР верхних дыхательных путей). Сложность диагностики заключается еще и в том, что в большинстве случаев, впервые симптомы этих заболеваний проявляются на фоне присоединения ОРИ [70,156]. Широкая распространенность БОС у детей, а также гетерогенность его течения, развития и исхода, являются актуальным объектом изучения уже в течение многих лет для ученых и практикующих врачей, поскольку возникают трудности в дифференциальной диагностике данного состояния [21, 157].

ОРЗ занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии человека. Воздушный путь передачи возбудителя, высокая восприимчивость населения практически ко всем вирусам-возбудителям ОРЗ обуславливает их основную эпидемиологическую особенность - быстроту и широту их

распространения. Они практически неограничены и существенно возрастают в периоды сезонного иммунодефицита, возникающего в зимний и зимне-весенний периоды. Данные возбудители ответственны за существенный уровень заболеваемости и смертности во всем мире. И, как подчеркивается экспертами ВОЗ, в последние годы сохраняется тенденция к неуклонному росту заболеваемости этой группой инфекций [24].

Нередко ОРИ протекают с БОС - патологическим состоянием, связанным с нарушением бронхиальной проходимости и последующим повышением сопротивления потока воздуха при вентиляции [16]. Клинические проявления БОС складываются из удлинения выдоха, появления экспираторного шума (свистящее, шумное дыхание), приступов удушья, участия вспомогательных мышц в акте дыхания; часто развивается малопродуктивный кашель. В англоязычной литературе этот клинический симптомокомплекс получил название «wheezing» — «синдром свистящего дыхания», поскольку свистящие звуки (дистантные или выслушиваемые при аускультации) являются основным клиническим проявлением БОС [17]. Генез свистящего дыхания связывают как с турбулентным движением воздуха против препятствия в дыхательных путях (трахеи, бронхах), так и с быстрыми осцилляциями просвета долевых и сегментарных бронхов. При этом происходят повышение внутригрудного давления, колебания скорости потока воздуха при выдохе, сдавление бронхов и их вибрация, а конечным результатом является возникновение свистящих хрипов [42].

БОС при ОРИ особенно ярко проявляется у детей. Бронхиальная обструкция на фоне респираторных заболеваний у детей, как правило, протекает в виде острого обструктивного бронхита. БОС преимущественно развивается остро, но может носить персистирующий характер. По результатам исследований, проведенных на кафедре педиатрии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования, у

29,2% детской популяции отмечают рецидивы свистящего затрудненного дыхания с удлинённым выдохом (wheezing) [31].

Дифференциальная диагностика БОС у детей раннего возраста затруднена вследствие невозможности использования методов оценки функции внешнего дыхания, затруднение получения мокроты для цитологического и бактериологического исследований с целью верификации диагноза [62]. Упорное рецидивирующее течение БОС, резистентное к проведению традиционной консервативной терапии может потребовать проведение эндоскопического обследования бронхиального дерева, которое дает возможность визуализировать изменения в бронхах, а также лабораторно изучить биологические жидкости и ткани, получаемые при бронхоскопии [38]. Однако такие инвазивные методики крайне редко применяются у детей раннего возраста [65, 170].

Первые симптомы: одышка и синдром свистящего дыхания («wheezing») довольно часто появляются у детей уже в раннем возрасте [86, 92, 107, 158, 175]. По различным данным, с эпизодом БОС сталкиваются хотя бы однажды от 30 до 50% детей раннего возраста, из них первый эпизод обструкции нижних дыхательных путей регистрируется у 30% детей первого года жизни [8], и только у 20% симптомы БОС сохраняются в более позднем возрасте [142]. Morales E. и соавторы приводят данные о распространенности рецидивирующих свистящих хрипов у детей дошкольного возраста до 40% [143]. По данным Зайцевой О.В. у детей раннего возраста БА служит причиной БОС в 30–50 % случаев [17]. БОС у детей является одной из проблем современной клинической педиатрии [9]. Это обусловлено его распространенностью в общей структуре бронхолегочных заболеваний, часто с тяжелым течением и осложнениями. У детей раннего возраста 5-50% случаев ОРВИ осложняются БОС, основной причиной формирования которого является ООБ [17].

Практически у каждого второго ребенка с ОРВИ в клинической картине имеет место та или иная степень выраженности бронхиальной обструкции [42]. БОС в виде свистящих хрипов на фоне ОРЗ отмечается у до 50% детей в возрасте до 6 лет [31]. В грудном возрасте наиболее распространенными причинами бронхоолита являются РС-вирус [80,113, 145, 154], риновирус [80, 110, 141, 148] и смешанная вирусная инфекция [113, 133]. Также причиной могут быть вирусы парагриппа, гриппа, метапневмовирус, энтеровирус, коронавирусы, бокавирус, полиомавирусы, аденовирус. РС-вирус является причиной приблизительно 70% случаев госпитализаций детей в возрасте до 1 года с бронхоолитом. У детей старшего возраста доминируют пикорнавирусы (65% у детей в возрасте 1-2 года и 82% - у детей  $\geq 3$  лет) [113, 130]. В проведенном D. Jackson и соавторами в 2008 году исследовании у детей в возрасте до 3 лет с БОС в 90% случаев выявлены вирусы (чаще всего риновирус - 48%, RSV - 21%, вирусы парагриппа - 12%, метапневмовирус - 7%, коронавирусы - 5%, аденовирусы - 4%, вирусы гриппа - 4% и энтеровирусы - 2%) [201].

Индукцированная вирусами продукция ИФН модифицирует риск БОС при вирусной инфекции [113]. Нарушение продукции ИФН- $\beta$  и клеточного апоптоза ведет к усиленной репликации вируса и в конечном счете к цитотоксической смерти клетки с высвобождением медиаторов воспаления и большому количеству интактных вирусных частиц.

ИФН- $\gamma$  имеет действие, подобное ИФН- $\alpha$  и - $\beta$ , включающее повышение регуляции класса I МНС (major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости), ингибирование вирусной репликации и индукцию различных ИФН-чувствительных генов [95]. Установлено, что снижение митогенстимулированной секреции ИФН- $\gamma$  клетками крови пуповины связано с увеличением количества перенесенных в дальнейшем вирусных инфекций умеренной тяжести и тяжелых, а также с повышенным риском аллергии [154].

Предшествующая бронхообструкция также повышает риск вирусной инфекции нижних дыхательных путей [110]. Проведенные в 2008 году L. В. Bacharier и соавторами исследования показали, что у 60% детей грудного возраста, госпитализированных с бронхиолитом, чаще отмечались респираторные инфекции и эпизоды бронхолегочной обструкции в течение 2 лет наблюдения по сравнению с контролем [94].

БОС как инфекционного, так и аллергического воспалительного происхождения всегда протекает тяжелее у детей с гиперреактивностью бронхов и проявлениями атопии [42]. Предшествующее аллергическое воспаление может вести к снижению ИФН-ответа, что способствует более успешной инфекции и, возможно, более выраженным симптомам [148]. Десятилетний период наблюдений позволил норвежским ученым прийти к заключению, что у лиц, перенесших в раннем возрасте ОРВИ, повышен риск возникновения БА к 10-летнему возрасту. Известно также, что БА развивается у 30–50% детей, имевших в грудном возрасте рецидивирующий БОС вирусного происхождения [154].

Острая риновирусная и другие инфекции могут индуцировать синтез различных факторов, регулирующих ремоделирование дыхательных путей и развитие альвеол, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor - VEGF), NO, трансформирующий фактор роста- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$  - TGF- $\beta$ ), амфирегулин, активин А и фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor - FGF). Более того, вирусная инфекция может повышать регуляцию нейротрофинов, потенциально способствующих ремоделированию нервной структуры дыхательных путей и, возможно, неспецифической реактивности дыхательных путей [110]. Однако влияние РС-вируса или риновируса на развитие БА после перенесенного бронхиолита может быть несомненным только на специфическом генетическом фоне и/или в комбинации с другими факторами окружающей среды [80]. Наблюдение участников исследования COAST (Childhood Origins of ASThma) - детей группы высокого

генетического риска развития БА показало, что перенесенный в первые 3 года жизни БОС РС-вирусной этиологии повышает риск развития БА к 6 годам в 2,6 раза, а БОС риновирусной этиологии - почти в 10 раз [201].

Вирусная инфекция действует синергически с аллергической сенсibilизацией и снижением функции легких в грудном возрасте, ведя к развитию БА в дальнейшем. Атопия является фактором риска развития БА после вирус-индуцированного БОС. Дети, перенесшие БОС в ранние годы жизни и имеющие такие признаки атопии, как аллергическая сенсibilизация, атопический дерматит, аллергенспецифический иммуноглобулин Е, имеют наибольший риск развития БА [113].

Нарушенный ИФН-ответ может увеличить риск более тяжелого течения вирусной инфекции в грудном возрасте и, вероятно, способствовать длительному повреждению структур дыхательных путей. В исследовании, проведенном D.A. Stern и соавторами, продемонстрирован сниженный ИФН- $\gamma$ -ответ мононуклеаров периферической крови в течение первых лет жизни у детей, у которых в последующем развился персистирующий БОС [139]. Отметим, что сниженный ИФН- $\gamma$ -ответ в грудном возрасте также отмечается у детей с признаками атопии, что может помочь в объяснении, почему атопия является фактором риска вирус-индуцированного БОС [5,110].

В исследовании R.F. Lemanske и соавторов установлено, что у детей группы высокого генетического риска развития аллергических респираторных заболеваний в возрасте 3 лет чаще развивается БОС при наличии в грудном возрасте следующих факторов риска: пассивное курение (отношение шансов - ОШ 2,1), старшие сиблинги (ОШ 2,5), аллергическая сенсibilизация к пищевым продуктам в возрасте 1 года (ОШ 2,0), любое респираторное заболевание без БОС умеренной тяжести и тяжелое (ОШ 3,6), по меньшей мере один эпизод БОС, связанный с инфекцией респираторно-синцитиальным (РС) - вирусом (ОШ 3,0), риновирусом (ОШ 10,0) или другими патогенами (ОШ 3,9) в грудном возрасте [134].

Данные по распространенности БОС у детей первых лет жизни неоднозначны. Некоторые авторы утверждают, что один из трех детей в возрасте до 3-х лет имел, по крайней мере, один эпизод бронхиальной обструкции [92, 131, 107], другие говорят о том, что каждый третий ребенок уже на первом году жизни переносит острый бронхиолит или обструктивный бронхит на фоне вирусной инфекции [52], ссылаясь на увеличение тенденции к росту числа детей, у которых ОРЗ сопровождаются БОС [201,150]. С вирусным бронхиолитом, перенесенным в раннем возрасте, часто связаны повторные эпизоды БОС в дошкольном возрасте [45, 133].

У детей, которые часто болеют респираторными инфекциями БОС регистрируется чаще [7,60,70], по некоторым данным бронхиальная обструкция у детей грудного возраста при ОРВИ достигает 50% и более [52]. Частота БОС, который развился на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, колеблется от 5 до 40% [18, 176]. Сорока Ю.А. и соавт. утверждают, что у каждого второго ребенка ОРВИ сопровождается бронхиальной обструкцией той или иной степени выраженности [42, 43], а при очередных эпизодах респираторной инфекции возникают рецидивы БОС [31, 201], которые часто прогрессируют до тяжелых обострений, требующих госпитализации детей [16, 90, 146, 156].

Рецидивирование БОС у детей, перенесших острый бронхиолит на первом году жизни, в 34–40% случаев сопровождается формированием гиперреактивности трахеобронхиального дерева, с последующим развитием БА в дошкольном и школьном возрасте у 23–39% детей [70].

Много работ посвящено разработке способов прогнозирования БА. Исследовались различные возрастные группы детей, прогнозирование развития БА проводилось с учетом времени возникновения симптомов свистящего дыхания, тяжести симптомов, сопутствующей аллергической патологии, но ни один из предложенных способов не может применяться к каждому ребенку с БОС в связи с недостаточной точностью [108, 117, 200]. У детей, с тяжелым и рецидивирующим течением БОС в раннем возрасте,

особенно с отягощенным семейным анамнезом по БА, могут развиваться стойкие респираторные симптомы в последующей жизни [152, 196, 198]. Выявление таких детей из групп риска по БА позволит эффективно контролировать течение и, возможно, снизить заболеваемость и смертность. Поэтому важно выявление детей раннего возраста с высоким риском развития астмы в будущем, с целью ранней диагностики и управления симптомами БА [131, 183, 187]. К тому же, многие исследования показали, что исходы обструктивного бронхита в целом благоприятны: 54% детей с повторными эпизодами обструктивного бронхита перестают болеть после четырех лет, а еще 37% - в более позднем возрасте; таким образом, выздоравливают более 90% пациентов [8, 200]. У большинства детей хрипы исчезают после 6 лет [69, 92].

Своевременное и правильное определение детей грудного возраста в группу повышенного риска развития персистирующей астмы может помочь предсказать долгосрочные результаты и улучшить профилактику и лечение [116, 159, 188, 189, 202]. В течение последних двух десятилетий многие научные достижения улучшили понимание БА и способность врача эффективно контролировать ее [63, 79, 82, 87, 93, 102, 111, 115, 137].

Ранняя диагностика, которая определяет своевременное начало и тактику лечения [149, 157, 174, 182], а также во многом определяет прогноз заболевания и выбор профилактических мероприятий [1, 171]. В основу определения прогноза БОС, а также ранней диагностики БА легло изучение фенотипов БОС в зависимости от возраста, генеза и особенностей течения заболевания [12, 74, 96].

Неатопический фенотип БОС создает наибольшие трудности для диагностики и понимания. Известно, что тяжелая аденовирусная инфекция может вести к длительной бронхиальной обструкции у ранее здорового ребенка. Респираторные вирусы, включая риновирус, RSV, метапневмовирус, грипп, влияют на респираторный эпителий нижних дыхательных путей и провоцируют местную иммунологическую реакцию, как и протективный

противовирусный ответ с продукцией интерферонов, хемотаксисом и активацией NK–клеток. Респираторные вирусы повреждают мерцательный эпителий слизистой оболочки дыхательного тракта, увеличивают ее проницаемость для аллергенов, токсических веществ и чувствительность рецепторов подслизистого слоя бронхов, что вызывает повышение бронхиальной гиперреактивности и возникновение БОС у детей [34].

Таким образом, дифференциальная диагностика клинически-гетерогенных фенотипов детей с симптомами бронхиальной обструкции, скрывающих множество заболеваний и состояний, которые однотипны в своем клиническом проявлении, поможет в определении прогноза БОС у детей раннего возраста и в выборе тактики лечения и профилактических мероприятиях.

## **1.2. Особенности патогенеза бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста**

Особенностью формирования БОС у детей раннего возраста является преобладание воспалительного отека и гиперсекреции вязкой слизи над бронхоспазмом, характерным для детей старшего возраста [69, 86, 97, 141]. Следовательно, формирование БОС у детей раннего возраста во многом зависит от анатомо-физиологических особенностей у этой группы пациентов и от причины, определяющей патологический процесс. Генез заболевания во многом определяет различные патогенетические механизмы, лежащие в основе БОС. Различные заболевания дыхательных путей характеризуются разной частотой и степенью нарушения чувствительности и реактивности бронхов [29]. Принято выделять функциональные, или обратимые механизмы БОС (бронхоспазм, воспалительная инфильтрация, отек, мукоцилиарная недостаточность, гиперсекреция вязкой слизи), и необратимые (врожденные стенозы бронхов, врожденные пороки развития бронхолегочной системы и др.) [38]. БОС может развиваться в результате избыточного скопления секрета в просвете бронхов, повышенной вязкости

этого секрета, утолщения и отека стенок бронхов, бронхоспазма, компрессии дыхательных путей, облитерации бронхов, попадания в дыхательные пути инородных тел.

К основным патофизиологическим механизмами формирования БОС можно отнести: воспаление в бронхах, бронхоспазм, обтурация бронхов, сдавление бронхов. Воспаление является основным патогенетическим звеном в развитии гиперсекреция вязкой слизи и отека слизистой оболочки бронхов [181]. При воспалении в органах дыхания в большинстве случаев развивается нарушение бронхиальной секреции, которое сопровождается увеличением количества секрета и повышением его вязкости, что является защитной реакцией. Застой бронхиального содержимого приводит к угнетению цiliaрной активности и нарушению вентиляционной функции легких, что неизбежно ведет к инфицированию и усилению эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Гиперпродукция густой и вязкой слизи может так же вызвать обтурацию дыхательных путей. К нарушению бронхиальной проходимости приводят отек и гиперплазия слизистой оболочки дыхательных путей, в связи с утолщением всех слоев бронхиальной стенки – подслизистого и слизистого слоя, базальной мембраны. По мере развития болезни отек дыхательных путей становится более стойким и воспаление более прогрессивным. Развивается отек, гиперсекреция слизи и образование пробок из густого и вязкого секрета, а также структурные изменения в том числе гипертрофия и гиперплазия гладких мышц дыхательных путей.

Бронхоспазм является одной из основных причин БОС у детей старшего возраста. Несмотря на слабое развитие гладкомышечной системы бронхов у детей раннего возраста, иногда они могут давать типичный, клинически выраженный, бронхоспазм [60]. В настоящее время изучено несколько механизмов патогенеза бронхоспазма, клинически реализующихся в виде БОС. Физиологические механизмы, участвующие в регуляции тонуса бронхов,

включают сложные взаимодействия рецепторно-клеточного звена и системы медиаторов. К ним относятся холинэргическая, адренэргическая и нейрогуморальная системы регуляции. Холинэргическая регуляция просвета бронхов осуществляется путем воздействия на рецепторы гладких мышц органов дыхания. Известно, что гладкомышечная мускулатура бронхов имеют холинэргические, H1-гистаминовые рецепторы,  $\beta$ 2-адренорецепторы и рецепторы нейропептидов. Особенности течения бронхообструктивных заболеваний у детей первых лет жизни, а именно: склонность к развитию обструкции, продукция вязкого бронхиального секрета, хороший бронхолитический эффект M-холинолитиков, говорит о достаточно хорошем развитии M-холинорецепторов у данной категории детей, на фоне функциональной незрелости  $\beta$ 2-адренорецепторов в первые месяцы жизни. Известны также IgE-зависимые и не-IgE-зависимые механизмы развития бронхоспазма. При IgE-зависимом высвобождении медиаторов из тучных клеток, таких как гистамин, лейкотриены и простагландины, которые непосредственно оказывают влияние на гладкую мускулатуру дыхательных путей происходит аллерген-индуцированный бронхоспазм. Не-IgE-зависимым ответом на такие факторы как физическая нагрузка, холодный воздух, различные аэрополлютанты, может явиться острая обструкция дыхательных путей, что так же сопровождается высвобождением медиаторов из клеток дыхательных путей. В механизмах развития воспаления при БОС важная роль отводится провоспалительным цитокинам [14].

В иммунопатогенезе воспаления при БОС участвует ряд воспалительных клеток: нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тучные и эпителиальные клетки и др [6, 15, 23, 30].

Лимфоциты. Описаны субпопуляции лимфоцитов: Т-хелперы 1 типа и Т-хелперы 2 типа (Th1 и Th2), с различными воспалительными профилями и влиянием на функцию дыхательных путей. При аллергическом воспалении происходит сдвиг к профилю Th2-цитокинов, что приводит к

эозинофильному воспалению [45, 132]. Кроме того, генерация Th2-цитокинов (например, интерлейкин-4 (IL-4), IL-5, и IL-13) способствует гиперпродукции IgE, эозинофилии, а также развитию гиперреактивности дыхательных путей [121]. В подгруппе лимфоцитов, происходит снижение регуляторных T-клеток, которые в норме ингибируют Th2-клетки и увеличение естественных киллеров - NK-клеток, которые высвобождают большие количества Th1 и Th2 цитокинов [81, 169]. T-лимфоциты, наряду с другими клетками дыхательных путей, участвующих в воспалении, также могут определять развитие и степень ремоделирования дыхательных путей [144]. Вдыхание антигена приводит к активации тучных клеток и Th2-клеток в дыхательных путях. Те, в свою очередь индуцируют выработку медиаторов воспаления (например, гистамина и лейкотриенов) и цитокинов, включая интерлейкин-4 и интерлейкина-5. Циркулирующие эозинофилы устремляются в зону аллергического воспаления и мигрируют в легкие. Эозинофилы, попадают в дыхательные пути под влиянием различных хемокинов и цитокинов, а дальнейшее их выживание продлевается интерлейкином-4 и гранулоцитами-макрофагами колониестимулирующим фактором (GM-CSF). При активации, эозинофилов происходит высвобождение медиаторов воспаления, таких как лейкотриены и т.д., которые повреждают дыхательные пути.

Аллергическое воспаление. Аллергическое воспаление дыхательных путей включает в себя взаимодействие многих типов клеток и нескольких медиаторов, что в конечном итоге приводит к характерным патофизиологическим особенностям болезни: бронхиальному воспалению и ограничению скорости воздушного потока, что приводит к повторным эпизодам кашля, хрипам и одышке. Характер аллергического воспаления в дыхательных путях обусловлен определенным клеточным профилем и медиаторами воспаления. В развитии аллергического воспаления ключевую роль играют интерлейкины (IL-4 и IL-5). IL-4 является основным цитокином, обеспечивающим переключение В-лимфоцита на синтез IgE [66, 122]. Под

влиянием IL-4 В-лимфоцит превращается в зрелый иммуноцит и продуцирует преимущественно IgE, усиливается пролиферация базофилов и тучных клеток. IL-5 избирательно активирует эозинофилы. Активированные воспалительные клетки (тучные клетки, эозинофилы) поддерживают воспалительный процесс в слизистой оболочке дыхательных путей своими биологически активными веществами (гистамин, серотонин и др.). Определенную роль играют эйкозаноиды (лейкотриены, простагландины, тромбоксаны), которые продуцируются при метаболизме арахидоновой кислоты. Указанные выше медиаторы воспаления усиливают проницаемость сосудов, вызывают отек слизистой бронхов, способствуют повышенной секреции вязкой слизи, вызывают бронхоспазм, что клинически проявляется бронхиальной обструкцией.

Исследование активности цитокинов, являющихся медиаторами воспаления - одна из важных и актуальных задач в раскрытии патогенетических звеньев, инициации и течения заболеваний [14, 22, 178]. Недостаточно изучен цитокиновый статус у детей грудного возраста при БОС различного генеза, хотя известно, что цитокины регулируют все звенья иммунной системы и иммунный ответ организма. Изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, о степени тяжести воспалительного процесса, о соотношении процессов активации Th1 и Th2 лимфоцитов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов [2, 19, 25, 35, 53, 105].

Болезни органов дыхания, а также склонность к атопическим проявлениям в раннем возрасте могут приводить к иммунным нарушениям, что способствует поддержанию воспалительного процесса и повышенной реактивности дыхательных путей [59, 98, 101, 119]. Клиническое течение заболеваний, сопровождающихся БОС, может существенно различаться по интенсивности и продолжительности воспалительного ответа: в одном

случае он протекает более остро, агрессивно и сопровождается гипертермией, в другом - будет иметь затяжной характер [37].

Воспаление является важным компонентом БОС у детей раннего возраста и может быть вызвано различными факторами. В настоящее время широко изучаются иммунопатологические механизмы, лежащие в основе развития различных фенотипов свистящего дыхания [109]. При этом, есть данные, что особенности иммунной системы, а именно повышенное или пониженное содержание определенных цитокинов, таких как INF- $\gamma$  и IL-2, в течение первого года жизни может предопределить вероятность развития эпизодов БОС при различных wheezing-фенотипах [139]. К примеру, описано предикторное значение INF- $\gamma$  в формировании атопического дерматита у детей грудного возраста [20], а снижение синтеза INF- $\gamma$  отмечено у детей с рецидивирующим БОС [135].

Дети грудного возраста подвержены обструкции дыхательных путей не только в связи с анатомическими особенностями строения бронхолегочной системы, но и с особенностями иммунного реагирования, которые порой зависят от аллергической предрасположенности [118]. Существуют данные, что для детей раннего возраста с бронхиальной астмой характерны выраженные иммунологические изменения, в частности угнетение Т-клеточного звена, активация В-клеток, фагоцитарных реакций, эозинофилия, нейтрофилез, гипериммуноглобулинемия Е, изменения цитокинового профиля [12, 64, 76, 89].

У детей с частыми инфекциями респираторного тракта с развитием БОС отмечаются изменения иммунной системы [5, 27, 48], прежде всего со стороны клеточного звена, системы интерферона и фагоцитоза. По данным Швец Е.А. и соавторов, у 70-80% детей с частыми инфекциями респираторного тракта отмечаются изменения иммунной системы, прежде всего со стороны клеточного звена, системы интерферона и фагоцитоза [57].

Респираторная вирусная инфекция вызывает одышку у грудных детей и путем воздействия на каскад иммунологических реакций, приводит к изменению цитокинового ответа и различным иммунологическим расстройствам [34, 100]. В иммунном статусе детей с рецидивирующими обструктивными бронхитами наблюдаются нарушения в виде снижения показателей Т-клеточного иммунитета, уменьшения функциональной активности фагоцитирующих клеток, дефицита системы НК-клеток [57].

При ОРВИ вирус проникает в клетки эпителия дыхательных путей, где происходит их репликация и инфицированные клетки начинают секретировать хемокины и медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли, IL-1, IL-6, IL-8 и др. В результате, в дыхательные пути привлекаются клетки воспаления - нейтрофилы, эозинофилы, гранулоциты, лимфоциты и т.д. [80, 95, 148], играющие важную роль в управлении инфекционным процессом. ОРВИ часто сопровождаются нейтрофилией в отделяемом из верхних и нижних дыхательных путей и, вероятно, что продукты активации нейтрофильных гранулоцитов вовлечены в процесс обструкции дыхательных путей [145]. Результатом воспалительного процесса в бронхах на фоне вирусной инфекции становится: отек и утолщение слизистой оболочки бронхов, дистрофия и слущивание бронхиального эпителия, а в бронхиолах, напротив, отмечается гиперплазия эпителия. Все это сопровождается выраженным экссудативным компонентом. Бронхиальный секрет при этом бывает густым и вязким, что приводит к угнетению мукоцилиарной активности и застою бронхиального содержимого [42]. Индуцированная вирусами продукция интерферона модифицирует риск БОС при вирусной инфекции [113]. Существуют данные, что снижение митогенстимулированной секреции TNF- $\gamma$  клетками крови пуповины связано с увеличением количества, перенесенных в дальнейшем, вирусных инфекций и риском аллергии [154]. Сниженный TNF- $\gamma$ -ответ мононуклеаров периферической крови в течение первых лет жизни у детей,

приводит к развитию персистирующего БОС в будущем [139]. Так же известно, что сниженный TNF- $\gamma$ -ответ в грудном возрасте отмечается у детей с признаками атопии, которая описывается как фактор риска, вирус-индуцированного БОС [110].

Существует гипотеза, которая объясняет взаимосвязь инфекции и атопии в реализации БА. У детей с генетическим дефектом, ассоциированным с поздним постнатальным созреванием Th1-типа иммунного ответа (уменьшение выработки TNF- $\gamma$ , IL-12), это приводит к повышению восприимчивости, одновременно к атопической сенсibilизации и тяжелым повторным респираторным вирусным инфекциям, с тропностью к нижним дыхательным путям, в результате происходит персистенция воспалительного процесса с развитием ремоделирования дыхательных путей, гиперреактивности бронхов и высоким риском формирования БА [74, 194]. На сегодняшний день обсуждаются два важных механизма: ведет ли рецидивирующая инфекция дыхательных путей к повреждению и, таким образом, к астме, или дети предрасположены к астме, так как у них измененный уровень INF или другой цитокиновый ответ [34].

Формирование воспалительной реакции на местном уровне происходит после взаимодействия патогенов с паттерн-распознающими рецепторами с последующим синтезом провоспалительных цитокинов в очаге воспаления. [26]. Цитокины осуществляют взаимосвязь между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. В случае несостоятельности местных защитных реакций цитокины попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне, что приводит к развитию острофазового ответа на уровне организма. Цитокины являются локальными медиаторами воспаления, поэтому целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях или в естественных жидкостях, что отражает особенности местного иммунитета [22]. Важным является определение направленности иммунного

реагирования путем сопоставления концентрации цитокинов в очаге воспаления и сыворотке крови [54].

### **1.3. Вариабельность факторов риска в развитии бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста**

Нарушение бронхиальной проходимости является одной из наиболее частых проблем в педиатрической практике. Причины разнообразны, но наиболее часто БОС возникает при ОРИ. При этом необходимо учитывать факторы, предрасполагающие к возникновению нарушений бронхиальной проходимости. Обструктивные заболевания легких у недоношенных детей обычно связывают с комбинацией незрелости легких, оксигенотерапией и вентиляторной поддержкой. Особенно это касается детей с низкой массой при рождении и тяжелым неонатальным респираторным заболеванием. Однако недоношенные дети с изначальным отсутствием неонатального заболевания также имеют сниженную респираторную функцию при обследовании в более позднем возрасте. Предполагается, что у недоношенных детей может быть склонность к «обструктивному паттерну». Тестирование на втором году здоровых недоношенных показывает, что у этих детей не нормализуется функция легких в раннем возрасте, в период наибольшего роста легких. Механизм персистирующего снижения функции дыхательных путей у детей, родившихся недоношенными, не детерминирован и может быть результатом более мелкого размера дыхательных путей и снижения эластичности легочной ткани, вторично к изменению альвеоляризации легочной паренхимы.

У новорожденных с риском атопии показано, что умеренные/тяжелые обструкции при ОРИ – более значимый фактор риска не только для развития повторных эпизодов обструкции к 3 годам, но также к развитию астмы к 6 годам [201]. За последние 20 лет увеличилось количество генетических вариаций, которые сочетаются с БА. Эти исследования показывают, что

фенотип астмы тесно связан с атопией. Полиморфизм в генах, относящихся к Th-2 ответу, сочетается с ухудшением продукции специфических антител и цитокиновым ответом. Для лучшего понимания постнатальных событий имеет важное значение информация об антенатальном периоде развития. Ветвление дыхательных путей происходит в первой половине беременности, и поэтому особенности течения антенатального периода могут влиять на калибр дыхательных путей. Наиболее хорошо изучен ген ADAM33, который важен для антенатального развития легких и особенно в морфогенезе разветвления и калибра дыхательных путей в 3- и 5-летнем возрасте [77].

Курение матери оказывает прямое действие на калибр дыхательных путей, развивающихся у плода, что сказывается на легких (особенно в уменьшении развития альвеол). Таким образом, важны взаимодействия генетической составляющей и окружающих факторов. У детей от матерей с преэклампсией и гипертензией, а также с диабетом повышен риск транзиторной ранней обструкции, персистирующей обструкции и более поздней обструкции. Назначение антибиотиков во время родов сочетается как с ранней транзиторной обструкцией, так и с персистирующей обструкцией. Курение матери ведет к снижению IL-4 и INF- $\gamma$  в пуповинной крови и повышает пролиферацию мононуклеарных клеток в пуповинной крови на домашнюю пыль.

В развитии БОС у детей раннего возраста играют роль различные факторы риска. Garcia-Marcos L. и соавторы считают вирусные инфекции основным фактором риска БОС среди детей в возрасте младше 3 лет [126]. Это подтверждается широким распространением респираторных вирусных инфекций среди детей и наличием корреляции между перенесенной ОРИ в раннем возрасте и развитием БОС и БА у детей старшего возраста и у взрослых [87, 102, 106, 114, 123, 192]. Вирусная инфекция действует синергически с аллергической сенсibilизацией и нарушает функцию легких в грудном возрасте, ведя к развитию БА в дальнейшем [78, 83, 113, 153, 171].

Дети, перенесшие БОС в ранние годы жизни и имеющие такие признаки атопии, как аллергическая сенсibilизация, атопический дерматит, эозинофилию или аллергенспецифический иммуноглобулин Е, имеют наибольший риск развития БА [68, 75, 77, 99, 136, 179]. Аллергические заболевания, наследственная предрасположенность к атопии - являются факторами риска в развитии БОС у детей, поскольку рецидивирующее и затяжное течение бронхиальной обструкции характерны для детей с отягощенным семейным аллергоанамнезом [18, 84, 104, 138, 151, 186].

На развитие БОС у детей раннего возраста влияют факторы преморбидного фона (токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, дистрофия, гиперплазия тимуса, перинатальная энцефалопатия, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания в возрасте до 1 года, наследственная и врожденная патология бронхолегочной системы) [8, 140, 147, 160]. Некоторые исследователи говорят о том, что преждевременные роды, особенно с очень ранним сроком гестации увеличивают риск развития астмы у детей [163]. Этот факт, несомненно, становится актуальным в свете развития перинатологии и широкого строительства перинатальных центров в последние годы, ведущее к глобальному увеличению глубоконедоношенных детей. Однако необходимо понимание основных механизмов развития БА у недоношенных с целью разработки для них профилактических мероприятий.

Существуют данные о влиянии витамина D на регулирование иммунных реакций, а также о влиянии его дефицита на развитие БА [128]. Витамин D снижает частоту обострений астмы и улучшает ответ на терапию ГКС. Кроме того, низкий уровень витамина D у матери во время беременности и в период грудного вскармливания связан с большим риском респираторных инфекций у детей первого года жизни [143]. Благодаря этим данным можно предположить взаимосвязь между возникновением аллергических респираторных заболеваний и низким уровнем витамина D.

Давно изучено влияние пассивного курения и неблагоприятного состояния окружающей внешней среды (пыль, загазованность, неудовлетворительные социально-бытовые условия и т.п.) на развития БОС у детей, которые так же являются факторами риска его развития [190]. Табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный транспорт [94, 129].

Поражение легких во время внутриутробной жизни и в первые годы жизни, когда происходит стремительный рост и развитие легких - предрасполагает к развитию БОС в детстве, а также БА и ХОБЛ в будущем у генетически предрасположенных лиц [180]. Полиморфизм генов, участвующих в развитии легких, способствует снижению калибра дыхательных путей в раннем возрасте, приводящее развитию БОС, и формирует изменения бронхолегочной системы в ответ на воздействие табачного дыма у детей [58, 120, 124, 191]. А взаимосвязь генетического полиморфизма и средовых факторов риска определяет предрасположенность к БА [39, 125, 127, 131, 136, 177].

Также, среди ранних факторов риска, негативно влияющих на развитие легких, выделяют внутриутробную задержку развития, пассивное курение, экологические загрязняющие вещества, преждевременные роды, респираторные заболевания в раннем возрасте [137]. Группа исследователей из Норвежского института общественного здоровья под руководством М. Магнус опубликовала результаты исследования, которые по иному заставляют взглянуть на широкое применение препарата парацетамола (ацетаминофена) при беременности. Являясь одним из наиболее широко распространенных при беременности препаратом для нормализации температуры и снятия болевого синдрома различной этиологии, парацетамол увеличивает риск развития астмы у ребенка в будущем. Анализируя состояние здоровья 114,5 тысяч детей в возрасте до 7 лет, выявив количество больных астмой и сопоставив эти данные с фактами приема их матерями

парацетамола во время беременности, ученые выявили прямую зависимость наличия заболевания от приема ацетаминофена (парацетамола). При этом, исследователи настаивают, что повышенный риск развития астмы у детей 3-7 лет не связан с причиной, по которой будущая мать употребляла препарат, а является именно результатом приема самого ацетаминофена.

Таким образом, факторы риска играют важную роль у детей раннего возраста, поскольку участвуют не только в развитии БОС, но влияют на течение и исход заболевания [61,80,166,168,195,200]. Несмотря на множество описанных факторов риска БОС, остается неясной степень значимости их в развитии БА в более позднем детском возрасте и взрослой жизни. Научные исследования с целью оценки степени участия основных факторов риска в развитии различных вариантов БОС позволят повысить конкретность и эффективность профилактических мероприятий рецидивирующего течения бронхиальной обструкции. Продолжаются попытки выделения фенотипов свистящего дыхания с целью раннего выявления детей с одышкой, угрожаемых по БА, а также выделения факторов риска, характерных для каждого фенотипа [91].

Проводятся многочисленные работы по выделению факторов риска для различных wheezing-фенотипов: возраст родителей, вредные привычки (в особенности курение), аллергологический анамнез личный и семейный, аллергическая сенсibilизация к пищевым продуктам в возрасте 1 года, наличие эпизодов ОРВИ, ОРВИ до трех месяцев жизни, вес, грудное вскармливание, пневмонии в анамнезе, проживание на экологически-неблагоприятной территории; использование парацетамола и антибиотиков [88,161,162,167,184,195,196,197]. Необходимо понимать диагностическую значимость этих факторов риска, в особенности тех, на которые возможно повлиять, например, возраст матери, индекс массы тела, курение, посещение образовательных учреждений, грудное вскармливание, с целью разработки профилактических программ развития БА [164].

На сегодняшний день актуально выделение различных фенотипов свистящего дыхания в зависимости от возраста, генеза и особенностей течения заболевания, с целью прогнозирования и ранней диагностики БА у детей раннего возраста [12,91,112]. Известны и изучены фенотипы БА [77, 91,141,165], однако учитывая, что wheezing (свистящее дыхание), встречающийся в детском возрасте, не является однородным и отражает различные обструктивные состояния с разным риском и прогнозами, принято выделять различные wheezing-фенотипы, основанные на результатах пролонгированных когортных исследований [69,91,142,151]. Проводились когортные исследования с выделением различных фенотипов свистящего дыхания у детей, т.к. хрипы в раннем возрасте являются сложным заболеванием с многочисленными патофизиологическими механизмами. Несмотря на множество различий между этими исследованиями, все они дали описание подобных фенотипов свистящего дыхания с точки зрения особенностей течения и клинической картины [85, 91].

Первым исследованием в этой области было TCRS (Tucson Children's Respiratory Study) [183]. В TCRS было выделено 4 фенотипа хрипящего дыхания: транзиторный wheezing, персистирующий wheezing, wheezing с поздним началом и интермитирующие хрипы. Если у ребенка отмечался 1 или более эпизодов хрипов в возрасте до 3-х лет и не позднее, его относили в группу транзиторного wheezing с ранним началом. Для группы с поздним началом характерно появление хрипов в возрасте от 3 до 6 лет. Персистирующий wheezing отмечался у детей с хрипами как до 3-х лет, так и в последующем, от 3 до 6 лет. Остальные дети с хрипами были классифицированы как «интермитирующие хрипы». Для каждого фенотипа были характерны различные факторы риска: при транзиторном с ранним началом отмечалось курение матери; тогда как при транзиторном с поздним началом факторами риска были материнская астма, мужской пол ребенка и ринит в первый год жизни. Материнская астма, курение матери, ринит, экзема в первый год жизни, и мужской пол были независимыми

предикторами транзиторных хрипов, среди которых материнская астма была самым важным. Факторы риска отличались в зависимости от фенотипа, поэтому можно думать, что каждый фенотип отражает различные патофизиологические процессы болезни.

Учитывая неоднородность wheezing-синдрома, многие ученые выделяют различные его фенотипы. Так, в GINA [12] описано три типа свистящих хрипов у детей до 5 лет в зависимости от времени начала и продолжительности симптомов: преходящие ранние хрипы – встречаются у детей только до 3-х лет и связаны с недоношенностью и курением родителей; персистирующие хрипы с ранним началом – появление хрипов характерно до 3-х лет у детей без проявлений атопии и без отягощенного семейного аллергологического анамнеза, а повторные эпизоды хрипов связаны с респираторной инфекцией; хрипы с поздним началом / БА – дети с атопией в анамнезе, страдающие БА с детства и во взрослом возрасте.

В PRACTALL [94] предложено выделять 4 варианта рецидивирующего свистящего дыхания у детей:

1. Транзиторные приступы свистящего дыхания - наблюдаются у детей первых 2–3 лет жизни, но не возникают после 3 лет.
2. Неатопическая бронхиальная обструкция - возникает на фоне вирусной инфекции и имеет тенденцию к уменьшению в старшем возрасте.
3. Персистирующая БА - БОС на фоне: клинического проявления атопии, эозинофилии, повышения уровня общего иммуноглобулина Ig-E в крови, специфической IgE-опосредованной сенсибилизацией к пищевым и ингаляционным аллергенам, наличия БА у родителей.
4. Тяжелая интермиттирующая обструкция - редкие острые приступы в сочетании с минимальной заболеваемостью в периоды между респираторными заболеваниями и характерными проявлениями атопии (экзема, аллергическая сенсибилизация, эозинофилия).

Однако применение данных фенотипов в клинической практике затруднительно. Во-первых, переходные и стойкие хрипы в раннем возрасте имеют одинаково раннее начало, поэтому трудно определить прогноз у детей с хрипами, начиная с первого года жизни; во-вторых, с ростом ребенка фенотип с поздним началом становится наиболее распространенным типом хрипящего дыхания, и именно этот фенотип имеет повышенный риск возникновения БА [72]. Существование различных респираторных / аллергических фенотипов в дошкольном возрасте, различных по сенсibilизации и факторам риска и длительности течения [155], вызывает необходимость выделения различных фенотипов свистящего дыхания и изучения их характерных особенностей с целью улучшения понимания развития астмы у детей [195], учитывая сложность постановки диагноза БА в этом возрасте. Определяя у ребенка фенотипы wheezing-синдрома, врач в первую очередь будет пытаться прогнозировать вероятность развития у него БА, а также прогноз БОС, что поможет в выборе тактики лечения и профилактических мероприятиях [1].

Таким образом, учитывая гетерогенность механизмов возникновения БОС у детей раннего возраста, а также существование различных факторов риска его развития [134]: респираторные инфекции, степень развития бронхолегочной системы, аллергологическая предрасположенность, генно-средовые факторы, вызывают необходимость комплексного изучения особенностей течения БОС у детей раннего возраста, о чем более подробно остановимся в следующих главах.

## **ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

### **2.1. Общая характеристика обследованных больных.**

Согласно цели и задачам исследования, для выявления факторов риска развития заболевания, проведенные нами когортные исследования включали в себя тщательный анализ жалоб, анамнестических данных больных, данные общего осмотра больных, результатов физикальных методов обследования, общеклинических лабораторных, иммунологических, микробиологических и инструментальных методов исследования по стандартным методикам, с учетом антропометрических данных, массо-ростовых показателей. Все полученные нами данные из архивных материалов были внесены в специально разработанные на кафедре педиатрии №4 СамМИ карты.

Для диагностики синдромологических особенностей заболевания использовались данные параклинических методов исследования: общий анализ крови, мочи, кала, рентгенологические исследования органов грудной клетки, данные пульсоксиметрии, заключения специалистов.

Путем ретроспективного исследования нами были обработаны 912 историй болезни детей, в возрасте от 2 месяцев до 5 лет, госпитализированных в отделение интенсивной педиатрии №1 и детской реанимации СФРНЦЭМП за период с 2012 по 2015 года.

БОС развившийся на фоне острого обструктивного бронхита (ООБ) был диагностирован у 494 (54,2%) детей. В группе сравнения диагноз острого бронхита (ОБ) без явлений бронхиальной обструкции был констатирован у 418 (45,8%) больных (таблица 2.1.1). У всех 494 детей БОС развился на фоне ООБ, острого респираторного заболевания нижних дыхательных путей. В нашу подборку больных не входили дети, больные ОРИ, осложненной острым стенозирующим ларинготрахеитом, с острой пневмонией, острым бронхиолитом.

Таблица 2.1.1

## Распределение обследованных больных по нозологии

№	Нозологические формы заболеваний	Всего	
		N	%
1 группа	Острый обструктивный бронхит с БОС	494	54,2
2 группа	Острый бронхит без БОС	418	45,8
<b>Всего</b>		<b>912</b>	<b>100</b>

Среди них дети грудного возраста составили – 499 (54,7%), дети от 1 го до 3 лет составили – 277 (30,4%) и дети от 3 до 5 лет – 136 (14,9%). Среди всех обследованных мальчиков было всего 540 (59,2%), девочек – 372 (40,8%) (таблица 2.1.2.). В группе детей с БОС на фоне ООБ количество больных мужского пола составило 325 человек, где было отмечено явное преобладание его над женским (65,8% и 34,2%, соответственно). Во второй группе среди детей с ОБ мальчиков было – 215 (51,4%), девочек – 203 (48,6%), тем самым существенной разницы в половой принадлежности больных нами не отмечалось.

Таблица 2.1.2

## Распределение обследованных больных по возрасту и полу

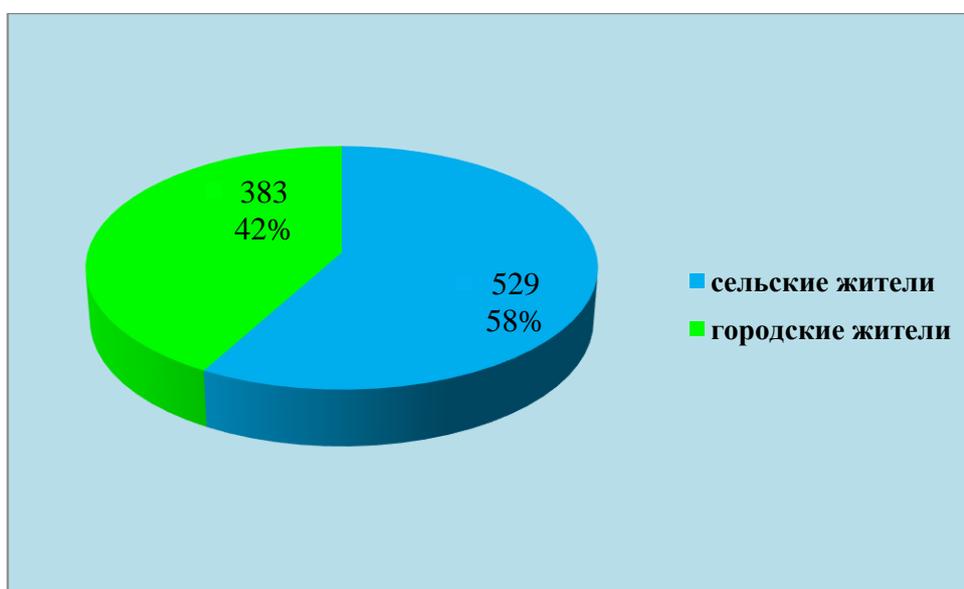
Пол	группы	Возрастная структура						всего	
		2 мес - 1 г		1 - 3 года		3 г - 5 лет			
		N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Мальчики</b> всего 540 (59,2%)	1 гр	165	50,8	103	31,7	57	17,5	<b>325</b>	65,8
	2 гр	124	57,7	59	27,4	32	14,9	<b>215</b>	51,4
<b>Девочки</b> всего 372 (40,8%)	1 гр	94	55,6	54	31,9	21	12,5	<b>169</b>	34,2
	2 гр	116	57,1	61	30,0	26	12,9	<b>203</b>	48,6
<b>Всего</b>		<b>499</b>	<b>54,7</b>	<b>277</b>	<b>30,4</b>	<b>136</b>	<b>14,9</b>	<b>912</b>	<b>100</b>

Как представлено в таблице, среди всех обследованных дети до 1 года жизни болели ООБ и ОБ чаще (54,7%), чем дети, более старшего возраста (1-3 года – 30,4%; 3-5 лет - 14,9%).

Среди общего количества больных сельских жителей было – 529 (58%) детей, городские жители составили - 383 (42%). Все наблюдаемые больные были из числа жителей города Самарканда и Самаркандской области (рисунок 2.1.1).

**Рисунок 2.1.1**

**Распределение обследованных больных по месту жительства**



Характеристика обследованных больных основывалась на изучении факторов риска развития заболевания, в том числе и на особенности преморбидного фона, влияния сезонов года, тяжести течения заболевания.

У большинства детей 1 группы с ООБ (78%) явления бронхиальной обструкции развились в первые двое суток от начала острой респираторной инфекции.

Следует отметить, что среди всех детей, которые находились на стационарном лечении в период с 2012 по 2015 года, отмечалась следующая сезонность данного заболевания. Так, наиболее часто дети с ООБ поступали зимой (201 больных) и весной (175 больных). Осенью поступило 102 и летом всего 56 больных. И если в относительно холодные и влажные периоды года

подъём заболеваемости ООБ можно сопоставить с повышением активности соответствующих вирусных инфекций, то в летний период возможна роль пыльцевой и пищевой аллергии, как фактора риска развития БОС. Также можно сделать предположение о том, что за изученный период времени, нами выявлено нарушение классической сезонности заболеваний, как это было описано во всех доступных учебниках и методических пособиях по педиатрии 15-20 летней давности.

Изучая сезонность ОБ нами было обнаружено следующее – в зимние месяцы года поступило 161 больных, весной – 132, осенью - 86 и летом – 39 больных. Аналогично, как и в случаях с ООБ, рост заболеваемости ОБ в зимний и более влажный период времени также связан с повышением вирусной активности возбудителей заболевания.

Нами было выявлено, что у 164 (33,2%) детей с ООБ был хотя бы один курящий член семьи. Так как табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс, пассивное курение было определено нами как один из важных факторов риска возникновения обструктивного бронхита.

Повторные случаи ОРИ (6 раз и более) в течении года были отмечены у 212 (42,9%) больных ООБ. У большинства детей с ООБ (358 больных - 72,5%) выявлены дефицитные состояния и отягощенный преморбидный фон: 313 (63,4%) детей были рано переведены на искусственное вскармливание, у 278 (56,3%) в анамнезе было выявлено перинатальное поражение ЦНС, у 222 (45%) – рахит и 481 (97,37%) - анемия. Сочетание железо- и витамин Д-дефицитных состояний отмечалось у 23,2 % обследованных. При этом в результате дефицита железа и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей отмечались мышечная гипотония, деформации грудной клетки и позвоночника, что, как известно, неблагоприятно влияет на функцию внешнего дыхания и способствует более тяжелому течению заболевания.

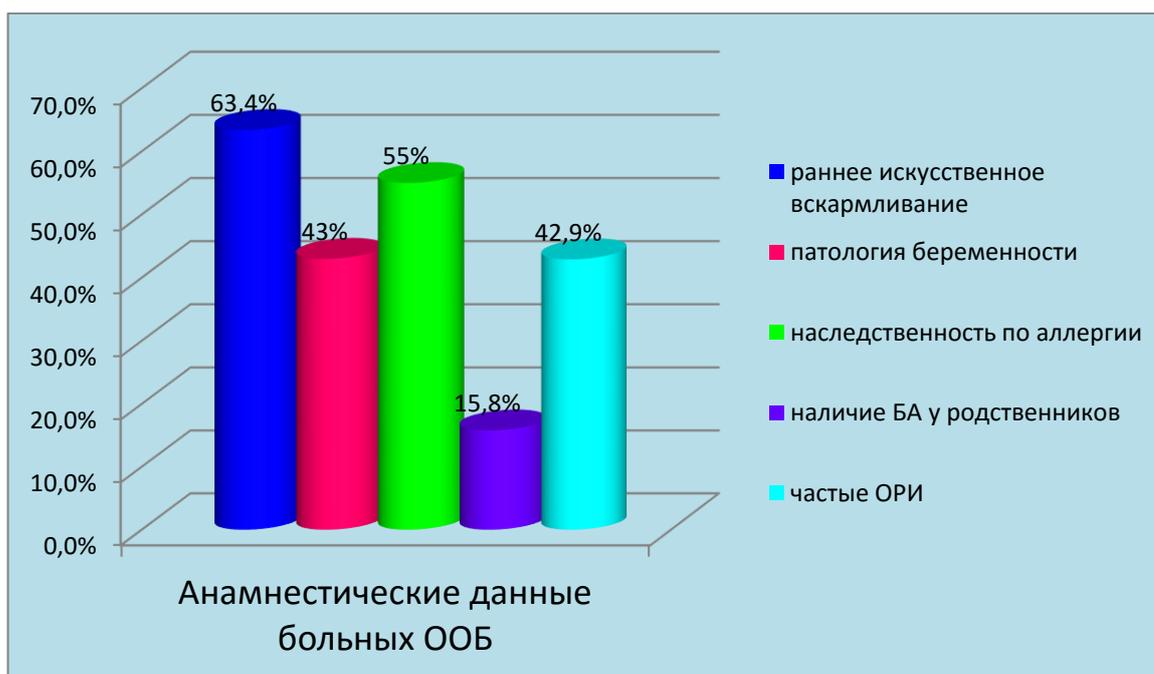
Более частая заболеваемость и тяжелое течение ООБ отмечались у детей с перенесенной анте- и перинатальной патологией, находящихся на искусственном вскармливании, так как раннее искусственное вскармливание достоверно чаще имело место у данного контингента больных, чем естественное (63,4% против 36,6%).

Среди изученных факторов семейного анамнеза значимо то, что более половины (272 детей; 55%) больных ООБ имели отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям и атопии, причем чаще по линии матери. У детей ООБ с явлениями ОДН 2-степени, а также у детей первого года жизни этот показатель был достоверно выше (63,9%) (рисунок 2.1.2), чем у детей с ОДН 1-степени – 34%.

Наиболее часто встречалась БА, которая у близких родственников отмечалась в 15,8% случаев. Этот факт позволяет нам предположить, что наличие БА у прямых родственников может способствовать не только раннему возникновению, но и утяжелению ООБ у детей.

**Рисунок 2.1.2.**

**Частота проявлений различных анамнестических данных у больных  
детей с ООБ**



Большинство детей родились доношенными 851 (90,6%) детей и имели массу тела более 2500 гр. Недоношенных было всего 61 (9,4%), причем с ООБ -46, а с ОБ – 15 детей.

У половины обследованных детей ООБ отмечалось нарушение физического развития. При этом чаще встречалось высокое и дисгармоничное физическое развитие (у 223 детей, 36,4%) за счет увеличения показателя массы тела выше 90-го перцентиля. Низкое и дисгармоничное физическое развитие регистрировалось у 98 (13,9%) детей за счет снижения массы тела ниже 10-го перцентиля.

## 2.2. Методы исследования

Для реализации поставленных задач нами было проведено когортное исследование методом ретроспективного анализа историй болезни 912 детей по специально разработанной карте, с последующей статистической обработкой материала.

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



В настоящее время имеется много методов которые позволяют определить возможные признаки заболевания у детей и установить группу риска. В нашей работе мы применили более простые методы не требующие применения сложной вычислительной техники, для выявления факторов риска и их диагностической значимости. Эта методика проста и удобна для практического врача в условиях поликлиники и позволяет выявлять группу факторов риска развития БОС у детей.

Для выявления факторов риска нами проведены ретроспективный анализ 912 историй болезни детей, в возрасте от 2 месяцев до 5 лет, страдающих острым обструктивным бронхитом с явлениями БОС (1-группа) и острым бронхитом (2-группа), которые находились на стационарном лечении в отделении детской реанимации, 1 и 2 отделениях интенсивной педиатрии СФРНЦЭМП.

Всем больным клинический диагноз устанавливался на основании результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследований. Тщательному анализу подверглись жалобы и анамнез заболевания, обращалось внимание на ранние симптомы проявления болезни, условия быта, пол, возраст, перенесенные заболевания, течение беременности, фоновые заболевания, аллергические заболевания у матери и ребенка, атопический дерматит, росто-весовые параметры, заболевания матери, самолечение, многодетные семьи, характер вскармливания, родовые травмы, сезоны года и др.

Вторую группу больных, в количестве 418 человек, идентичную по возрасту и полу предыдущей (копия-пара), составляли больные ОБ, без появлений бронхиальной обструкции, проживающие в тех же климатических и социально-бытовых условиях.

В процессе исследования и сравнения признаков контрольной и опытных групп из 49 выявленных нами факторов риска наиболее потенциальными для возникновения и развития БОС при ООБ - оказались 26.

Поэтому оценка информативности проведена в соотношении этих признаков (глава 3.2., таблица 3.2.1).

Оценка факторов риска развития БОС нами проведена по статистическим методам в эпидемиологическом анализе. Принципиальная особенность эпидемиологических исследований заключается в том, что она является идеологом выбранного исследования, обеспечивает содержательную интерпретацию полученных показателей, а статистические методы являются лишь инструментом исследования. Как известно, эпидемиология – это наука, изучающая особенности распространения и причины возникновения заболеваний в обществе с целью применения полученных знаний для решения проблем в здравоохранении. Эпидемиология в нашем исследовании рассматривается как метод, с помощью которого можно установить причинно-следственные связи путем проверки гипотез о причинах возникновения болезней и способах их предупреждения, а также инструмент для принятия управленческих решений в сфере общественного здравоохранения, основанный на научных данных и вскрытых причинно-следственных связях.

Следует отметить, что изучение заболеваемости не является единственно возможным применением эпидемиологических исследований. Помимо оценки собственно заболеваемости или распространенности, эпидемиологические исследования могут быть также направлены на изучение естественного течения заболеваний и оценку этиологических гипотез развития заболеваний (факторов риска).

Ретроспективным методом нами изучены результаты наблюдения за больными с ООБ и ОБ, госпитализированных в отделения педиатрического блока СФРНЦЭМП за последние 3 года. В качестве источников информации использовались данные историй болезни, результаты анамнестических, объективных и лабораторно-инструментальных методов исследования.

Поведенные нами ретроспективные когортные исследования удобны, поскольку значительно экономят время. При помощи стандартных методик

из медицинской документации, выявляются изменения в состоянии здоровья детей с острой бронхолегочной патологией, произошедшие к моменту начала исследования.

Определение частоты новых случаев в двух исследуемых группах используется как доказательство влияния какого-либо этиологического фактора. В частности, проведенное нами когортное исследование было направлено на поиск причин и факторов риска, т.е. на доказательство этиологических гипотез.

В проведенном ретроспективном эпидемиологическом анализе нашей задачей явилось выявление основных причин, определяющих особенности развития эпидемического процесса отдельных инфекций среди обслуживаемого населения, расшифровка механизма действия этих причин. При решении данной задачи особенно важное значение имеет дифференциация групп населения, территорий и отдельных периодов по степени риска заражений и заболеваний различными инфекциями.

В статистике, для сравнения выборочных дисперсий двух серий наблюдений используют Критерий  $\chi^2$  Пирсона, который применяется для сравнения выборочных дисперсий и формирования оценок в регрессионном и дисперсионном анализе [28, 49].

#### КРИТЕРИЙ ХИ-КВАДРАТ ПИРСОНА

*Критерий  $\chi^2$  Пирсона* – это непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Выражаясь проще, метод позволяет оценить статистическую значимость различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей). Критерий хи-квадрат для анализа таблиц сопряженности был разработан и предложен в 1900 году английским математиком, статистиком, биологом и философом, основателем

математической статистики и одним из основоположников биометрики Карлом Пирсоном (1857-1936). Критерий  $\chi^2$  Пирсона может применяться при анализе таблиц сопряженности, содержащих сведения о частоте исходов в зависимости от наличия фактора риска.

Находим значение критерия  $\chi^2$  по следующей формуле:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где  $i$  – номер строки (от 1 до  $r$ ),

$j$  – номер столбца (от 1 до  $c$ ),

$O_{ij}$  – фактическое количество наблюдений в ячейке  $ij$ ,

$E_{ij}$  – ожидаемое число наблюдений в ячейке  $ij$ .

Сравниваем значение критерия  $\chi^2$  с критическим значением при числе степеней свободы  $f$  (табл.2.2.1.). В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  больше критического, делаем вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

**Таблица 2.2.1.**

**Критические значения критерия  $\chi^2$  Пирсона**

Число степеней свободы, $f$	$\chi^2$ при $p=0.05$	$\chi^2$ при $p=0.01$
1	3.841	6.635
2	5.991	9.21
3	7.815	11.345
4	9.488	13.277
5	11.07	15.086
6	12.592	16.812
7	14.067	18.475
8	15.507	20.09
9	16.919	21.666

10	18.307	23.209
11	19.675	24.725
12	21.026	26.217
13	22.362	27.688
14	23.685	29.141
15	24.996	30.578
16	26.296	32
17	27.587	33.409
18	28.869	34.805
19	30.144	36.191
20	31.41	37.566

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили.

## **ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1. Особенности клинического течения**

#### **бронхиальной обструкции у детей**

Важным моментом при определении тяжести состояния особенно при прогнозировании выбора метода лечения является выявление факторов риска, это позволяет в дальнейшем прогнозировать варианты развития ОДН и проводить соответствующие профилактические мероприятия.

Как было указано в предыдущей главе, для изучения влияния факторов риска развития БОС больные были распределены на 2 группы. БОС развившийся на фоне острого обструктивного бронхита (ООБ) был диагностирован у 494 (54,2%) детей. Вторую группу составили 418 (45,8%) больных острым бронхитом (ОБ) без явлений бронхиальной обструкции.

Ретроспективный анализ архивного материала показал, что развитие ОДН по типу бронхиальной обструкции у больных с ООБ зависит от совокупности многих факторов, от возрастных различий, наличия сопутствующих заболеваний, от их комбинации, факторов риска и т.д. По данным многочисленных авторов было выявлено, что БОС при ООБ больше были подвержены мальчики и данный факт нами во второй главе диссертации был отнесен к одному из основных факторов риска. Так, нами было выявлено, что в изучаемом контингенте больных детей основную массу детей составили мальчики –59,2% (40,8% составили девочки).

Проведенная работа показала, что одним из главных факторов риска являются аномалии конституции, в частности случаи экссудативных форм атопического дерматита. Так, во всей выборке больных детей он преобладал и составил 39,1% случаев, лимфатико-гипопластический диатез наблюдался у 19,5% больных. При этом следует отметить, что соотношение аномалий конституции у детей 1 и 2 группы показало, что в 1 группе наблюдалось достоверное преобладание проявлений как атопического дерматита (54%,

против 23% в 1 группе), так и лимфатико-гипопластического диатеза (30% против 8,6% в 1 группе).

Тяжесть БОС было оценено в баллах по шкале, предложенной F.Tell et al. (1983 г), по которой оценивается 4 клинических признака: частота дыхания, свистящие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и цианоз. Степень выраженности этих признаков и их балльная оценка представлена в таблице 3.1.1.

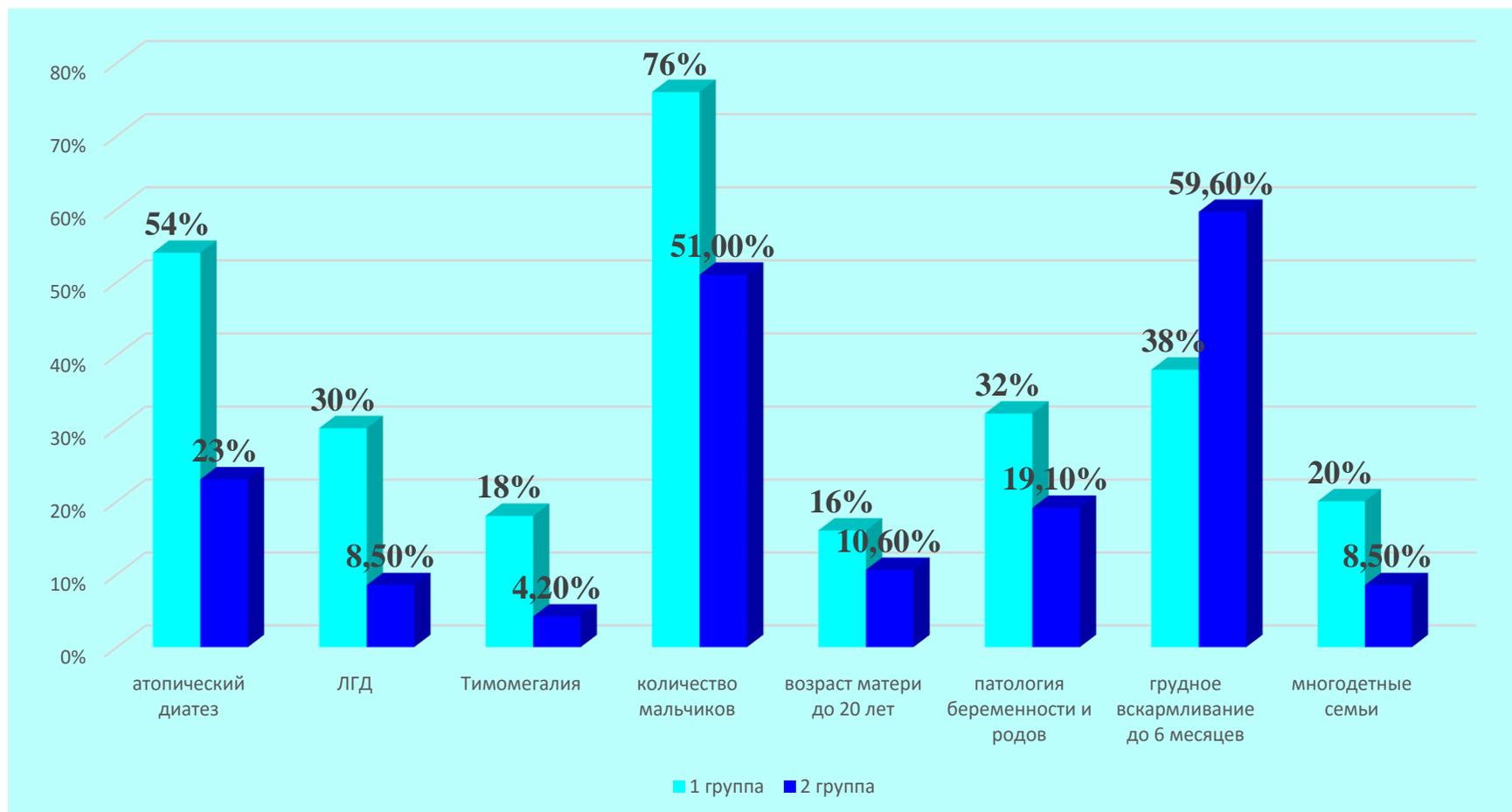
**Таблица 3.1.1.**

**Шкала оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей**

Баллы	Частота дыхания	Свистящие хрипы	Цианоз	Участие вспомогательной мускулатуры
0	<30	Нет	нет	Нет
1	31-45	Терминальные на выдохе (аускультативно)	периоральный при крике	(+)
2	40-60	на выдохе и вдохе (аускультативно)	периоральный в покое	(++)
3	>60	Слышны на расстоянии	генерализованный в покое	(+++)

Согласно этой градации: легкая степень бронхиальной обструкции считалась при сумме 2-4 балла, средней тяжести - при сумме 5-8 баллов, тяжелая - при сумме 9-12 баллов.

Частота проявлений факторов риска у больных детей сравниваемых групп.



По данным литературы установлено, что одним из важных медико-биологических факторов определяющим тяжесть заболевания, является возраст матери, так наибольшее значение имел молодой возраст.

В группе больных ООБ с явлениями БОС процентное соотношение юных матерей также значительно преобладало, по сравнению со 2 группой. Так, матери детей в возрасте до 20 лет в 1 группе больных составили 16%, против 10,5% во второй группе. Этот факт с одной стороны говорит о том, что юный материнский организм не способен полноценно обеспечить созревания систем организма плода, в частности иммунной, с другой стороны не опытность молодых матерей, способствует поздней госпитализации ребенка и развитию осложнений.

Такой все известный факт как негативное влияние осложненного течения беременности и родов на течение БОС, был подтвержден и у нашего контингента обследуемых больных. Так данная патология наблюдалась у 32% матерей детей 1 группы больных ООБ и 19,1% детей 2 группы больных ОБ. Основной контингент составили матери с поздними гестозами беременности и экстрагенитальными заболеваниями.

Доказано, что в развитии заболевания социальные факторы риска играют ведущее значение. При анализе социально-бытовых факторов было выявлено, что основной контингент проживал в относительно благоприятных социально-бытовых условиях.

Многодетных семей, с количеством детей 5 и более в нашей выборке было 20% в 1 группе и 8,8% во 2 группе, что по нашему мнению также является одним из факторов риска развития БОС.

Среди причин несвоевременного госпитализации наибольшее влияние на тяжесть острого обструктивного бронхита оказывало использование народных методов лечения и как результат запоздалое обращение родителей за медицинской помощью. Родители лечили ребенка самостоятельно до момента госпитализации в 24,1% случаев в 1 группе и в 10,5% случаев в 1

группе. При этом основном применялись средства народной медицины, такие как растирания, ванночки, компрессы.

Многие больные часто страдали острыми респираторными вирусными инфекциями, так, количество часто болеющих детей в 1 группе значительно превышали показатели детей во 2 группе (43% и 10,7% соответственно) (Рис.3.1.2.).

**Рисунок 3.1.2.**

**Степень клинических проявлений тяжести заболеваний у больных сравниваемых групп.**



Из клинических факторов, характеризующих состояние макроорганизма, определяющих тяжесть и длительность течения обструктивного бронхита у детей, резистентность к проведенной терапии, особое внимание мы обращали на наличие дыхательной недостаточности, физикальные данные, характер кашля, лабораторные показатели, степень вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

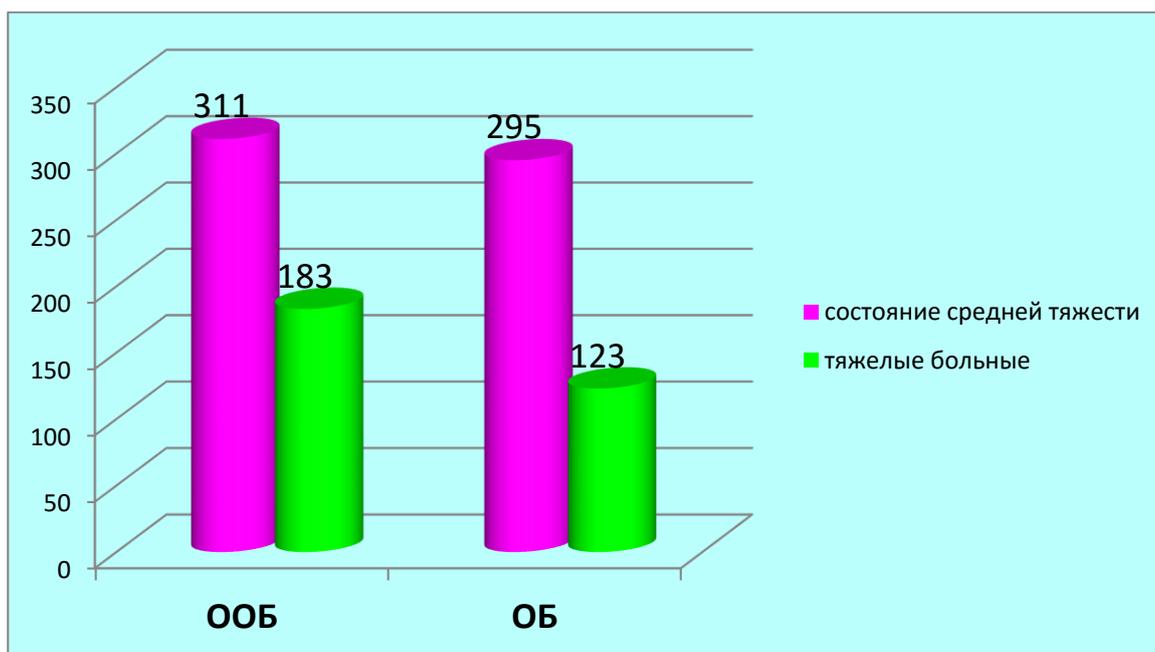
Согласно полученным нами данным, физикальные симптомы бронхиальной обструкции при ООБ отмечались у всех детей. Частый и

продуктивный кашель имел место у 1/3 детей (36,4%), а редкий, чаще по утрам - у остальных 2/3 (63,5%) больных, что связано с недостаточным мукоцилиарным клиренсом в этом возрастном периоде.

По тяжести состояния 494 больных ООБ с явлениями бронхиальной обструкции и 418 больных ОБ без явлений БОС распределились следующим образом: в состоянии средней тяжести было госпитализировано 311 детей 1- группы (63%) и 295 детей 2 группы (70,5%), детей в тяжелом состоянии в 1 группе было 183 (37%) и 123 детей (29,5%) во 2 группе. Тяжесть состояния в первую очередь была обусловлена степенью дыхательной недостаточности и признаками интоксикации (рисунок 3.1.3. и таблица 3.1.2.)

**Рисунок 3.1.3.**

**Распределение больных детей с ООБ и ОБ по тяжести заболевания**



**Таблица 2.1.2.**

**Частота клинических симптомов у больных детей с ООБ и ОБ.**

	Клинические и лабораторные признаки	ООБ (n=494)		ОБ (n=418)	
		n	%	n	%
<b>Признаки интоксикации:</b>					
<b>1</b>	Повышение температуры	212	42,9	241	57,6
<b>2</b>	Ухудшение общего состояния	342	69,1	256	61,2

3	Слабость, головная боль	356	72,1	290	69,4
4	Диспепсические явления	320	64,8	214	51,2
5	Приглушение тонов сердца	124	25,1	112	26,8
6	Бледность кожных покровов	456	92,3	381	91,1
7	Периоральный цианоз	233	47,1	95	22,7
<b>Органоспецифические симптомы:</b>					
8	Сухой/влажный кашель	494	100	418	100
9	Отхаркивание мокроты	303	61,3	264	63,2
10	Шумное свистящее дыхание	460	93,1	-	-
11	Одышка экспираторного характера	448	90,6	-	-
12	Разнокалиберные влажные хрипы над обеими легкими	456	92,3	391	93,5
13	Рассеянные сухие свистящие хрипы	472	95,5	206	49,2
14	Втяжение уступчивых мест грудной клетки	340	68,8	125	29,9
15	Коробочный перкуторный звук	445	90,1	107	25,6
<b>Рентгенография грудной клетки:</b>					
16	Усиление легочного рисунка	348	70,4	185	44,2
17	Повышенная прозрачность, горизонтальное положение ребер, высокое стояние диафрагмы	463	93,7	86	20,6
18	Наличие ателектазов	254	51,4	-	-
<b>Общий анализ крови:</b>					
19	Гемоглобин ниже 100 г/л	481	97,4	386	92,3
20	Лейкоцитоз	168	34,0	241	57,6
21	Лимфоцитоз	285	57,6	216	51,7
22	Ускоренное СОЭ	339	68,6	277	66,2

Повышение температуры тела было обнаружено у 212 (42,9%) больных 1 группы, и у 241 больных (57,6%) 2 группы. Ухудшение общего состояния у 342 больных (69,1%) ООБ, и у 256 больных (61,2%) 2 группы. Слабость, головная боль у более старших детей отмечена у 356 больных (72,1%) ООБ и у 290 (69,4%) больных ОБ. Диспепсические явления в виде снижения аппетита, отказа от груди выявлено у 320 больных (64,8%) ООБ, и у 214 (51,2%) больных с ОБ в контрольной группе.

Более информативными в диагностическом и дифференциально-диагностическом плане оказались органоспецифические симптомы и данные рентгенологических методов исследования. Так, сухой кашель в начале

заболевания, с дальнейшим переходом во влажный был отмечен у всех больных ООБ и ОБ. Влажный кашель с отхождением вязкой, слизисто-гнойной мокроты или рвота были отмечены в историях болезни 303 (61,3%) больных ООБ и у 264 (63,2%) больных ОБ.

Шумное свистящее дыхание (wheezing) и одышка экспираторного характера, как явные признаки бронхиальной обструкции нижних дыхательных путей (соответственно, у 460 - 93,1% и 448 - 90,6%) были выявлены только у больных ООБ, в отличие от пациентов контрольной группы с ОБ, у которых данная симптоматика не была зафиксирована в истории болезни.

Мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы над обеими легкими отмечались у 456 (92,3%) больных ООБ и средне- и крупнопузырчатые хрипы у 391 (93,5%) больных ОБ, что подтверждало поражение более глубоких структур бронхиального дерева у больных ООБ, в отличие от больных ОБ, где патологический процесс происходил преимущественно в более крупных бронхах.

Среди физикальных данных у преимущественного большинства (472 детей - 95,5%) больных ООБ были зафиксированы рассеянные сухие свистящие хрипы над всей поверхностью легких, в отличие от больных ОБ (206 детей - 49,2%), что также подтверждало диагноз бронхиальной обструкции, характеризуя у них явления бронхоспазма.

Перкуторно коробочный звук был отмечен у 445 (90,1%) больных опытной группы и у 107 (25,6%) больных в контрольной.

Признаки втяжения уступчивых мест грудной клетки и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания были выявлены у 2/3 больных ООБ (340 детей - 68,8%), и только лишь у 1/3 больных ОБ (125 детей - 29,9%), что также подтверждало более тяжелое течение заболевания у больных ООБ, с присоединением явлений острой дыхательной недостаточности по бронхообструктивному типу.

В связи с тем, что изучаемый нами контингент составляли дети в возрасте от 2 месяцев до 5 лет, специальные инструментальные методы исследования (спирометрия, пикфлоуметрия), характеризующие состояние бронхиальной проходимости в стационаре, по техническим причинам не были проведены. Пульсоксиметрия была проведена только лишь у 1/3 больных ООБ (152 детей), которые, в связи с тяжестью состояния и выраженными явлениями ОДН поступали в отделение детской реанимации. Сатурация кислорода составляла у этих детей 90-95%. Детям с ОБ пульсоксиметрия не проводилась.

Рентгенологические исследования в виде рентгенографии или рентгеноскопии грудной клетки, с целью подтверждения диагноза и исключения других заболеваний бронхолегочной системы, были проведены у абсолютного большинства больных ООБ. Так, усиление легочного рисунка было обнаружено у 348 (70,4%) больных 1-группы и у 185 (44,2%) больных во второй.

Признаки вздутия легочной ткани в виде повышенной прозрачности, горизонтального положения рёбер, высокого стояния диафрагмы были констатированы у абсолютного большинства больных ООБ (463 детей - 93,7%), в отличии от больных ОБ, у которых данная рентгенологическая картина была зафиксирована только лишь у 86 (20,6%) больных. Также, наличие мелких ателектазов было обнаружено только лишь у 254 (51,4%) больных ООБ с явлениями БОС.

При анализе рентген снимков и вычислении тимико-торакального индекса нами было выявлено, что тимомегалия наблюдалась у 18% детей 1 группы и 4,3% случаев наблюдаемых больных во второй группе.

Тщательно обработав истории болезни больных обеих групп, нами обнаружено, что в общем анализе крови у больных в обеих группах приблизительно одинаковые изменения. Так, снижение содержания гемоглобина ниже 100 г/л у 97,4% больных ООБ и у 92,3% больных ОБ, ускорение СОЭ – у 68,6% детей 1 группы и 66,2% больных во второй,

умеренный лейкоцитоз констатирован у 34,0% больных ООБ и 57,6% больных ОБ. Лимфоцитоз был определен у 57,6% больных ООБ и 51,7% больных ОБ, что подтверждало у них вирусно-бактериальную этиологию заболевания.

В анализах кала и мочи существенной патологии и разницы между нозологическими формами заболеваний не было выявлено.

Для иллюстрации приводим следующую выписку из истории болезни.

Клинический пример №1.

*Ребенок Б., 8 мес. от II-ой беременности, которая протекала на фоне анемии, гестоза. У матери аллергический ринит. Родился в срок на 39 недели гестации. Оценка состояния ребенка на 1-й и 5-й минутах по шкале Апгар составила 8 и 9 баллов. Масса тела ребенка при рождении 3600,0 гр., длина тела - 52 см, окружность головы – 36 см. К груди приложен на 20 минуте с момента рождения. Мать продолжает кормить ребенка грудью, с 6 месяцев введен прикорм. Перенесенные заболевания: бронхит в 4-х месячном возрасте, обструктивный бронхит в 6 и 7 месяцев. Ребенок состоит на «Д» учете по поводу атопического дерматита и рахита.*

*Жалобы при поступлении в стационар: на повышение температуры до 38,0° С, одышку, затрудненное дыхание, кашель, беспокойство.*

*Ребенок болен в течение пяти дней. Состояние ребенка тяжёлое. Выраженные явления дыхательной недостаточности I-II степени. Объективно: ребенок правильного телосложения, несколько повышенного питания, кожные покровы бледные, на головке «гнейс». Выраженный цианоз носогубного треугольника (2 балла по шкале Таля). Костная система: затылок уплощен, отчетливо выражены лобные и теменные бугры, череп в форме *caput quadratum*, рахитические «четки» на ребрах, «килевидная» грудь, «рахитические браслеты». Одышка у ребенка смешанного генеза, частота дыхания 54-56 в минуту (2 балла) с участием вспомогательной мускулатуры (3 балла). Свистящие хрипы слышны на расстоянии (3 балла).*

*Кашель частый, влажный с трудно отделяемой мокротой. Над легкими перкуторно легочной звук с коробочным оттенком. Аускультативно на фоне жесткого дыхания сухие свистящие и влажные хрипы, которые держались 5 дней. Тяжесть бронхообструктивного синдрома по шкале Таля составила 10 баллов, что соответствует тяжелой степени.*

*В общем анализе крови: снижение уровня Hb-76 г/л, эритроциты.–  $2,3 \cdot 10^9$  и лейкоцитоз –  $15,1 \cdot 10^6$ ; лимфоцитоз (67%); моноцитоз (7%), СОЭ – 6 мм/час.*

*На R-грамме гр.клетки: усиление бронхососудистого рисунка, тимомегалия.*

*Ребенку был выставлен клинический диагноз:*

*Основной: Острый обструктивный бронхит.*

*Сопутствующий: Тимомегалия I степени. Пищевая аллергия. Анемия II степени. Атопический дерматит. Рахит II степени.*

### **3.2. Систематика факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей с острым обструктивным бронхитом**

Согласно целям и задачам исследования нам предстояло систематизировать информативность факторов риска развития БОС у детей с ООБ. В связи с чем в настоящей главе мы попытались провести дифференцировку изученных нами факторов риска на основные, предрасполагающие и возможные факторы риска развития бронхообструктивного синдрома у детей с острым обструктивным бронхитом, в зависимости от их доли участия в развитии заболевания.

Проведенная попытка систематизации факторов риска развития БОС у детей при ООБ, нами были распределены согласно критериям  $\chi^2$  Пирсона.

Достоверность результатов эпидемиологических показателей риска заболеваемости приведенных нами выше, подтверждена сравнительным анализом качественных признаков, проведенным согласно критерию  $\chi^2$  с учетом уровня значимости критерия  $\chi^2$  по произвольной таблице сопряженности (таблица 3.2.1.).

**Таблица 3.2.1.**

**Информативная значимость факторов риска развития БОС по статистическому методу в эпидемиологическом анализе (Критерий Пирсона).**

	<b>Признаки / факторы риска</b>	<b>Больные ООБ (n=494)</b>	<b>Больные ОБ (n=418)</b>	<b>Критерий <math>\chi^2</math></b>	<b>Уровень значимости <math>\chi^2</math></b>
1	Ранний возраст (до 1 года, n=499)	259	240	2,273	P>0,1
2	Старший возраст (2-5 лет, n=413)	235	178	13,486	P<0,01
3	Мальчики (n=540)	325	215	19,316	P<0,01
4	Девочки (n=372)	169	203	1,165	P>0,1
	<b>Место жительства</b>				
5	Село (n=529)	328	201	3,214	P>0,1
6	Город (n=383)	166	217	0,366	P>0,1
	<b>Сезон года</b>				
7	Зима (n=362)	201	161	22,710	P<0,01
8	Весна (n=307)	175	132	19,681	P<0,01
9	Осень (n=188)	102	86	1,947	P>0,1
10	Лето (n=95)	56	39	2,463	P>0,1
11	Частые ОРИ (n=357)	212	145	5,881	P<0,05
12	Отягощенный семейный аллергоанамнез (n=426)	272	154	18,638	P<0,01
13	Железодефицитная анемия (n=879)	481	398	0,126	P>0,1
14	Тимомегалия (n=107)	69	38	14,559	P<0,01
15	Гипокси-ишемическая энцефалопатия (n=445)	278	167	3,671	P>0,1
16	Инородные тела дыхательных путей (n=48)	31	17	3,441	P>0,1
17	БЭНП (n=98)	53	46	0,465	P>0,1
18	Паратрофия (n=223)	149	74	12,228	P<0,01
19	Атопический дерматит	267	96	15,380	P<0,01

	(n=363)				
20	Лимфатико-гипопластический диатез (n=178)	136	42	11,831	P<0,01
21	Рахит (n=385)	222	163	6,449	P<0,05
22	Мышечная гипотония (n=314)	171	143	3,253	P>0,1
23	Деформация грудной клетки (n=75)	44	31	3,566	P>0,1
24	Деформация позвоночника (n=49)	28	21	2,976	P>0,1
25	Пищевая аллергия (n=96)	63	33	13,241	P<0,01
26	Частые эпизоды БОС (n=238)	133	105	4,653	P<0,05
27	Ранний брак (n=38)	21	17	0,245	P>0,1
28	Поздние роды (n=46)	25	21	0,269	P>0,1
29	Возраст матери до 20 лет (n=123)	79	44	0,874	P>0,1
30	Возраст матери старше 20 лет (n=789)	415	374	0,546	P>0,1
31	Многодетные матери (n=136)	99	37	1,431	P>0,1
32	Прием лекарств во время беременности (n=166)	109	57	0,766	P>0,1
33	Неблагоприятные социально-бытовые условия (n=78)	48	30	5,493	P<0,05
34	Доношенные (n=851)	448	403	0,819	P>0,1
35	Недоношенные (n=61)	46	15	4,710	P<0,05
36	Течение беременности: Гестозы (n=114)	76	38	5,418	P<0,05
37	Экстрагенитальные заболевания (n=124)	72	52	1,986	P>0,1
38	Осложненные роды (n=118)	67	51	1,756	P>0,1
39	Гипоксия в родах (n=129)	75	54	1,832	P>0,1
40	Неблагоприятное течение перинатального периода (n=196)	102	94	0,537	P>0,1
41	Вредные привычки у матери (n=38)	24	14	4,288	P<0,05
42	Вредные привычки у отца (n=152)	138	114	2,361	P>0,1
43	Пассивное курение (n=245)	164	81	16,612	P<0,01
44	Естественное вскармливание (n=337)	181	156	0,541	P>0,1

45	Ранний перевод на искусственное вскармливание (n=539)	313	226	23,952	P<0,01
46	Народные методы лечения (n=163)	121	42	5,422	P<0,05
47	Позднее обращение в стационар (n=151)	110	41	4,861	P<0,05
48	Лямблиоз кишечника (n=51)	28	23	0,783	P>0,1
49	Неблагоприятная экологическая обстановка по месту жительства (n=71)	45	26	5,631	P<0,05

В качестве основных факторов риска нами были отобраны выявленные нами согласно таблицы 3.2.1., когда Критерий  $\chi^2$  Пирсона составил более 6,635, при  $P<0,01$ . Среди основных критериев фигурировали возраст детей старше 1 года, мужской пол, атопический дерматит, зимний и весенний сезон года, отягощенный аллергоанамнез, тимомегалия, паратрофия, ЛГД, пищевая аллергия, пассивное курение, ранний перевод на искусственное вскармливание.

К дополнительным факторам риска нами были отнесены выявленные нами согласно таблицы 3.2.1., когда Критерий  $\chi^2$  Пирсона составил более 3,841, при  $P<0,05$ . В группу дополнительных факторов риска вошли такие признаки, как частые ОРИ, частые эпизоды БОС, рахит, недоношенность, неблагоприятные социально-бытовые условия проживания и неблагоприятная экологическая обстановка по месту жительства, использование в качестве самолечения народных средств, осложнённое течение беременности, проявляющееся гестозами беременных, вредные привычки у родителей, в первую очередь у матери, позднее обращение в стационар.

Следует отметить, что в дальнейшей работе выявленные нами критерии основных и дополнительных факторов риска были обобщены в группу факторов высокого риска по развитию БОС.

В группу незначимых факторов риска нами были отобраны выявленные нами критерии, согласно которым критерий  $\chi^2$  Пирсона составил менее 3,841, при низком уровне значимости ( $P > 0,1$ ). Среди возможных критериев фигурировали летний и осенний сезон года, место жительства, ГИЭ, инородные тела дыхательных путей, мышечная гипотония, деформация грудной клетки и позвоночника, связанные с перенесенным рахитом и другие.

Статистическая обработка результатов исследования показала, что чаще всего синдромом бронхиальной обструкции страдают мальчики (Критерий  $\chi^2$  - 19,316), с высоким уровнем значимости  $\chi^2$  ( $P < 0,01$ ) по сравнению с девочками (соответственно - 1,165 и  $P > 0,1$ ).

Нами было выявлено, что одним из важных факторов риска развития БОС является возраст детей. В частности нами отмечено, что хотя среди всех обследованных чаще всего встречаются дети раннего возраста, однако при статистическом анализе эпидемиологическим методом было выявлено что критерий  $\chi^2$  Пирсона у детей старше 1 года был равен 13,486 с высоким уровнем значимости ( $P < 0,01$ ), против таковых показателей у детей раннего возраста (2,273;  $P > 0,1$ ).

Прежде чем приступить к изложению полученных нами данных по изучению влияния климатических факторов и сезона года на заболеваемость, считаем целесообразным вкратце остановиться на климатогеографической характеристике Самаркандской области, где осуществлялось исследование.

В Самаркандской области колебания температура воздуха составляет в зимний период от +15,36 до -12,23<sup>0</sup>С. Весной в нашем регионе погода не устойчивая, потепление сменяется похолоданием, и характерно обилие осадков, увеличение продолжительности дня и бурные пробуждения и развития весны. Средняя температура воздуха в этот период года составляет 14,5<sup>0</sup> С, колебания резкие от 26,2 до 2,25<sup>0</sup>С. Лето обычно сухое жаркое, высокая температура воздуха падает на июль и начало августа месяца. В

нашем регионе осень короткая и начало ее мало отличается от лета и является как бы продолжением его. Периоды похолодания сменяются периодами потепления. Понижение температуры обычно происходит с октября месяца.

**Таблица 3.2.2.**

**Частота ООБ и ОБ у детей за 2012-2015 гг в зависимости от сезона года по материалам СФРНЦЭМП.**

<b>Сезоны года</b>	<b>Больные ООБ (n=494)</b>	<b>Больные ОБ (n=418)</b>
Зима (n=362)	201	161
Весна (n=307)	175	132
Осень (n=188)	102	86
Лето (n=95)	56	39

Анализ нашего материала показал, что больные поступают в стационар неравномерно (таблица 3.2.2). Как приведено в таблице, наибольшее число больных с ООБ поступали в стационар в зимний (362 детей) и весенний (307 детей) периоды года, несколько меньше поступление больных по сравнению с зимним, констатировано в осенний (188 детей) период года. Самое минимальное количество больных поступивших в стационар отмечено в летний период (95 детей), что, по нашему мнению связано с нарушением сезонности развития вирусно-бактериальных инфекций, изменением вирулентности возбудителей заболевания и повышенной сенсibilизацией наших пациентов.

Нами выявлено, что у больных ООБ с БОС критерий  $\chi^2$  Пирсона составил в зимний сезон года - 22,710 ( $P < 0,01$ ), весной – 19,681 ( $P < 0,01$ ), осенью – 1,947 ( $P > 0,1$ ) и летом 2,463 ( $P > 0,1$ ).

Наряду с этим следует отметить, что в условиях резко континентального климата Узбекистана на примере Самаркандской области поступление больных ООБ с БОС в основном констатировано в зимний-весенний период года, несколько меньшее количество детей поступило в

осенний период года, самое минимальное число больных госпитализированных в стационар приходилось на летний период года. Также, более тяжелое течение заболевания также констатировано в неблагоприятные сезоны года (зима, весна) по сравнению с осенью и летом. Все это подчеркивает о взаимосвязи развития заболеваний с сезоном года и диктует необходимость проведения рационально обоснованной метеопрофилактики заболевания в неблагоприятные сезоны года.

Большинство больных (529 детей) проживало в сельской местности. Среди жителей, проживающих в сельской местности количество больных ООБ составило 328, больных ОБ – 201. Критерий  $\chi^2$  у них составил 3,214 с низким уровнем значимости  $P > 0,1$ . По нашему мнению, неблагоприятные социально-бытовые условия, а также неблагоприятная экологическая ситуация по месту жительства способствуют развитию у детей БОС.

На протяжении 1-го года жизни на грудном вскармливании находились 156 детей с ОБ, 181 детей с ООБ. Ранний перевод на искусственное вскармливание нами было констатировано у 313 больных с ООБ и у 226 больных ОБ (критерий  $\chi^2$  - 23,952 с высоким уровнем значимости  $P < 0,01$ ).

Статистический анализ показал, что отягощенный семейный аллергологический анамнез в большей степени наблюдался у больных ООБ (272 детей), по сравнению с больными ОБ (154 детей). Критерий  $\chi^2$  Пирсона при этом составил 18,638 ( $P < 0,01$ ). Следует отметить, что такие аллергические заболевания, как бронхиальная астма, поллинозы, аллергические риниты и др., зачастую были выявлены у ближайших родственников по материнской линии.

Проявления экссудативной формы атопического дерматита были отмечены у 267 детей с ООБ и 96 детей с ОБ (критерий  $\chi^2$  - 15,380;  $P < 0,01$ ). Эпизодические проявления пищевой аллергии были констатированы у 63 больных 1 группы и 33 больных 2 группы ( $\chi^2$  - 13,241;  $P < 0,01$ ).

Из фоновых состояний высок процент железодефицитной анемии, который выявлен у 481 детей ООБ и у 398 детей с ОБ. Хотя нами было обнаружено большое количество детей с полидефицитной анемий, однако статистический анализ, согласно критерия  $\chi^2$  Пирсона при анемии у больных составил 0,126 ( $P>0,1$ ), в связи с чем можно сделать вывод о том, что полидефицитная анемия не является фактором риска развития БОС при ООБ у детей.

Признаки рахита были констатированы у 222 больных ООБ и у 163 больных ОБ. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при рахите у больных составил 6,449 ( $P<0,05$ ). Такие проявления рахита, как деформация грудной клетки ( $\chi^2 - 3,566$ ;  $P>0,1$ ), деформация позвоночника ( $\chi^2 - 2,976$ ;  $P>0,1$ ), а также мышечная гипотония ( $\chi^2 - 3,253$ ;  $P>0,1$ ) также оказывают влияние на развитие БОС. У 107 больных на рентгенографии грудной клетки нами была обнаружена тимомегалия. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при тимомегалии был довольно высоким и составил 14,559 ( $P<0,01$ ), в связи с чем это состояние было отнесено к основным факторам риска развития БОС, что согласуется с данными литературы.

Также высокие показатели Критерий  $\chi^2$  Пирсона с высоким уровнем значимости по риску развитию БОС у детей нами были отмечены при паратрофии и лимфатико-гипопластическом диатезе (ЛГД) (соответственно - 12,228,  $P<0,01$  и 11,831,  $P<0,01$ ). Необходимо отметить, что дети с избыточным весом и ЛГД склонны к отечности (пастозности), поэтому при любом вирусно-бактериальном заболевании у них может возникнуть отек верхних и нижних дыхательных путей.

Гипокси-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) была диагностирована у 278 детей 1 группы и 167 больных 2 группы. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при ГИЭ составил 3,671 с низким уровнем значимости ( $P>0,1$ ).

Как было указано выше ОРИ, является самым распространенным заболеванием детского возраста. Достаточно отметить, что нормальный здоровый ребенок 2-3 лет переносит в среднем 4-5 раз ОРЗ в год, наши данные показывают, что частые ОРИ занимают удельный вес по критериям  $\chi^2$  Пирсона.

Преморбидный фон у исследованных нами больных в обеих группах характеризовался высокой заболеваемостью респираторными инфекциями. Так, частые ОРИ были констатированы у 212 больных ООБ и 145 больных ОБ. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при частых ОРИ составил 5,881 ( $P < 0,05$ ).

Частые эпизоды БОС у детей нами были отнесены к предрасполагающим факторам риска, в связи с тем, что вычисленный нами статистическим методом критерий  $\chi^2$  Пирсона соответствовал таковым критериям, составив 4,653 ( $P < 0,05$ ).

Согласно литературным источникам, БОС на первом году жизни достоверно чаще рецидивирует у недоношенных детей. В этой связи следует отметить, что в ходе детальной обработки данных изученных нами материалов было выявлено, что к факторам риска развития БОС у детей с достаточным уровнем значимости также относятся недоношенность (4,710,  $P < 0,0\%$ ), неблагоприятное течение беременности, связанные с гестозами (5,418,  $P < 0,05$ ), а также вредные привычки со стороны родителей.

Особого внимания заслуживает высокий показатели критерия Пирсона при пассивном курении, который составил 16,612 с высоким уровнем значимости ( $P < 0,01$ ). Включение пассивного курения в основную группу факторов риска по развитию БОС у детей соответствовала литературным данным, в связи с тем, что в результате пассивного курения табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов у детей, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс и приводит к развитию заболевания.

Учитывая литературные о том, что приём во время беременности препаратов парацетамола приводит к развитию БА у детей нами проведен анализ применения во время беременности препаратов парацетамола. Критерий  $\chi^2$  Пирсона в данном случае оказался недостоверным и составил 0,766 ( $P > 0,1$ ).

При статистической обработке архивного материала, более высокие показатели критерий  $\chi^2$  Пирсона нами были получены при констатации социально-бытовых факторов и экологической обстановки на местах. Так, неудовлетворительные социально-бытовые условия у больных ООБ было обнаружено в 48 случаях, у больных ОБ – в 30. Критерий  $\chi^2$  Пирсона в этом случае составил 5,493 ( $P < 0,05$ ). Критерий  $\chi^2$  Пирсона при неблагоприятном состоянии окружающей внешней среды, связанной с проживанием в экологически неблагополучных районах, запыленностью, загазованностью, использованием химикатов и т.п., составил 5,631 ( $P < 0,05$ ).

Следует особо подчеркнуть, что несмотря на достигнутые успехи научно-технического прогресса, развития здравоохранения в Узбекистане, в некоторых семьях особенностью местного менталитета является использование в качестве самолечения - народных средств, недоверие к врачам, обращение к знахарям. Как известно, даже использование самых «безобидных» трав может вызвать развитие тяжелых реакций, вплоть до развития анафилактического шока. Такие «лечебные» мероприятия усугубляя состояние детей, способствуют более позднему обращению за специализированной медицинской помощью, приводят к потере драгоценного времени, так как рано начатая и целенаправленная этиопатогенетическая и симптоматическая терапия заболеваний органов дыхания у детей приводит к скорейшему выздоровлению и существенному снижению количества осложнений. В проведенном исследовании нами доказано что позднее обращение в стационар ( $\chi^2 - 5,422, P < 0,05$ ), а также

необоснованное применение народных методов лечения ( $\chi^2 - 4,861, P < 0,05$ ) являются факторами риска по развитию у детей БОС.

Таблица 3.2.3.

**Систематика факторов риска развития БОС у детей**

<b>N</b>	<b>Показатели</b>	<b>Критерий <math>\chi^2</math> Пирсона</b>	<b>Уровень значимости <math>\chi^2</math></b>
<b>I. Основные факторы риска</b>			
<b>1</b>	Старший возраст (2-5 лет)	13,486	P<0,01
<b>2</b>	Мальчики	19,316	P<0,01
<b>3</b>	Зимний сезон года	22,710	P<0,01
<b>4</b>	Весенний сезон года	19,681	P<0,01
<b>5</b>	Отягощенный семейный аллергоанамнез	18,638	P<0,01
<b>6</b>	Тимомегалия	14,559	P<0,01
<b>7</b>	Паратрофия	12,228	P<0,01
<b>8</b>	Атопический дерматит	15,380	P<0,01
<b>9</b>	Лимфатико-гипопластический диатез	11,831	P<0,01
<b>10</b>	Пищевая аллергия	13,241	P<0,01
<b>11</b>	Пассивное курение	16,612	P<0,01
<b>12</b>	Ранний перевод на искусственное вскармливание	23,952	P<0,01
<b>II. Дополнительные факторы риска</b>			
<b>13</b>	Частые ОРИ	5,881	P<0,05
<b>14</b>	Рахит	6,449	P<0,05
<b>15</b>	Частые эпизоды БОС	4,653	P<0,05
<b>16</b>	Неблагоприятные социально-бытовые условия	5,493	P<0,05
<b>17</b>	Недоношенность	4,710	P<0,05
<b>18</b>	Неблагоприятное течение беременности, осложненное гестозами	5,418	P<0,05
<b>19</b>	Вредные привычки у матери	4,288	P<0,05
<b>20</b>	Народные методы лечения	5,422	P<0,05
<b>21</b>	Позднее обращение в стационар	4,861	P<0,05
<b>22</b>	Неблагоприятная экологическая обстановка по месту жительства	5,631	P<0,05
<b>III. Незначимые факторы риска</b>			
<b>23</b>	Гипокси-ишемическая энцефалопатия	3,671	P>0,1
<b>24</b>	Инородные тела дыхательных путей	3,441	P>0,1
<b>25</b>	Мышечная гипотония	3,253	P>0,1
<b>26</b>	Деформация грудной клетки	3,566	P>0,1
<b>27</b>	Деформация позвоночника	2,976	P>0,1
<b>28</b>	Вредные привычки у отца	2,361	P>0,1

29	Дети в возрасте до 1 года	2,273	P>0,1
30	Женский пол	1,165	P>0,1
31	Городские жители	0,366	P>0,1
32	Сельские жители	3,214	P>0,1
33	Осенний период года	1,947	P>0,1
34	Летний период года	2,463	P>0,1
35	БЭНП	0,465	P>0,1
36	Поздние роды	0,269	P>0,1
37	Вступление в ранний брак	0,245	P>0,1
38	Возраст матери до 20 лет	0,874	P>0,1
39	Возраст матери старше 20 лет	0,546	P>0,1
40	Многодетные матери	1,431	P>0,1
41	Прием лекарств во время беременности	0,766	P>0,1
42	Доношенность	0,819	P>0,1
43	Экстрагенитальные заболевания	1,986	P>0,1
44	Осложненные роды	1,756	P>0,1
45	Гипоксия в родах	1,832	P>0,1
46	Неблагоприятное течение перинатального периода	0,537	P>0,1
47	Естественное вскармливание	0,541	P>0,1
48	Полидефицитная анемия	0,126	P>0,1
49	Лямблиоз кишечника	0,783	P>0,1

Резюмируя данную главу, следует отметить что, нами впервые предпринята попытка систематизации показателей, формирующих факторы риска, воздействующих на организм ребенка и способствующих возникновению БОС у детей с ООБ (Табл.3.2.3). При этом основными достоверными факторами риска, выявленными в примененном нами методе статистического исследования, являются возраст детей старше 1 года, мужской пол, зимний и весенний сезон года, отягощенный аллергоанамнез, тимомегалия, паратрофия, ЛГД, пищевая аллергия, атопический дерматит, пассивное курение в семьях, ранний перевод на искусственное вскармливание.

На развитие БОС влияют и выявленные такие факторы, обозначенные нами как дополнительные факторы риска, как - частые ОРИ, частые эпизоды

БОС, рахит, недоношенность, неблагоприятные социально-бытовые условия и неблагоприятная экологическая обстановка, осложнённое течение беременности, использование в качестве самолечения народных средств и позднее обращение за медицинской помощью, вредные привычки у родителей, в первую очередь у матери. В тоже время, отобранные нами в группу незначимых факторов риска, входят проживание в городской и сельской местности, летний и осенний сезоны года, ГИЭ, инородные тела дыхательных путей, мышечная гипотония, деформация грудной клетки и позвоночника, связанные с перенесенным рахитом и другие.

Среди выявленных нами факторов риска развития БОС имеются такие признаки, которые могут быть устранены со стороны участковых врачей - педиатров, пульмонологов, аллергологов и самостоятельно – со стороны родителей и членов семьи. Такие факторы риска нами обозначены как управляемые факторы риска. При этом, без сомнений, риск развития БОС у больных зависит от большинства этих факторов, прежде всего, от количества т.н. высоких модифицирующих факторов риска: чем больше их, тем больше риск развития БОС. Накопление и систематизация достоверных факторов риска позволяет прогнозировать с высокой долей вероятности возникновение и в перспективе разрабатывать или оптимизировать профилактику БОС у детей, в первую очередь устранив управляемые факторы риска.

#### **ГЛАВА IV. Катамнестический анализ групп с высоким фактором риска по развитию бронхиальной астмы у детей перенесших бронхообструктивный синдром.**

Учитывая высокий ежегодный темп прироста распространенности БА у детей, который достигает 20%, в настоящее время остается актуальным изучение вопросов, посвященных установлению факторов риска развития БОС и выявлению их влияния на развитие БА у детей. В связи с чем

необходим поиск прогнозирования течения и исхода ООБ и внедрение их в практическую деятельность врачей, с целью выбора тактики обследования больных и оптимизации лечебных и реабилитационных мероприятий.

Важно отметить, что в последние годы БА все чаще регистрируется у детей первых лет жизни. Свистящие хрипы в дошкольном возрасте, как предиктор развития в дальнейшем БА, составляют общую проблему во всем мире. Вопросы прогнозирования БА у детей отмечают большинство исследователей [4, 43], были и остаются в настоящее время весьма актуальными. Решению этих вопросов способствовало бы дифференцированному подходу к выбору методов реабилитации и противорецидивного лечения детей с рецидивирующим течением ООБ. Кроме того, это позволяло бы выделить группу риска среди детей с первым эпизодом БОС, угрожаемых по возникновению рецидивов ООБ и в дальнейшем приводящим к развитию БА.

Прогнозирование астмы в раннем возрасте по-прежнему вызывает трудности. В некоторых исследованиях до двух третей детей с астмой не имели симптомов БОС в раннем возрасте [67, 200] и соответственно у этих детей имела место поздняя диагностика БА [71, 73, 103]. По данным Мизерницкого Ю.Л., спустя 4-8 лет после госпитализации по поводу БОС при ОРИ, более 50% из числа этих детей страдали БА, не распознанной в раннем возрасте [29].

Выявление таких детей из групп риска по БА позволит эффективно контролировать течение и, возможно, снизить заболеваемость и смертность. Поэтому важно выявление детей раннего возраста с высоким риском развития астмы в будущем, с целью ранней диагностики и управления симптомами БА [131, 185, 187].

С целью формирования группы повышенного риска по развитию БА у детей перенесших БОС нами изучено влияние основных, дополнительных и незначимых факторов риска развития БОС при ООБ у детей на прогноз заболевания, было проведено катамнестическое наблюдение за больными в

течении года, которые находились на лечении в стационаре и затем были выписаны.

Как было подчеркнуто в предыдущей главе, в качестве основных факторов риска нами были отобраны возраст детей старше 1 года, мужской пол, атопический дерматит, зимний и весенний сезон года, отягощенный аллергоанамнез, тимомегалия, паратрофия, ЛГД, пищевая аллергия, пассивное курение в семьях, ранний перевод на искусственное вскармливание.

К возможным факторам риска нами были отнесены такие признаки, как частые ОРИ, частые эпизоды БОС, рахит, недоношенность, позднее обращение за медицинской помощью в стационар, использование в качестве самолечения народных средств, неблагоприятные условия проживания и экологическая обстановка по месту жительства, осложнённое течение беременности, проявляющееся гестозами беременных, вредные привычки родителей.

Продолжив распределять признаки заболевания согласно критериям  $\chi^2$  Пирсона, в группу незначимых факторов риска нами были отобраны условия проживания, летний и осенний сезон года, ГИЭ, инородные тела дыхательных путей, мышечная гипотония, деформация грудной клетки и позвоночника, связанные с перенесенным рахитом и другие.

Здесь уместно отметить, что в данной главе выявленные критерии основных и дополнительных факторов риска нами были обобщены в группу факторов высокого риска по развитию БА.

Под наблюдением находилось 35 больных ООБ, перенесших в анамнезе БОС, которые были разделены на 2 группы:

1-я группа - 18 больных, которые имели высокие факторы риска, 2-я группа - 17 больных с незначимыми факторами риска развития БОС.

Наблюдение за больными проводилось раз в квартал в течении года.

Проведенная работа показала, что в течении года в 1 группе повторные эпизоды БОС наблюдались по 2 раза чаще по сравнению со второй группой (61,1% против 29,4% во второй группе). Причем, в 3 (16,6%) случаях у больных 1 группы был констатирован диагноз БА (Рис.4.1.1.).

**Рисунок 4.1.1.**

**Частота проявления повторных эпизодов БОС у больных в сравниваемых группах.**



Таким образом в 1 группе в основном преобладали такие факторы высокого риска, как частые эпизоды БОС, частые ОРИ в анамнезе, атопический дерматит, наличие аллергопатологии, мужской пол, самолечение и позднее обращение в стационар.

В качестве иллюстрации приводим следующую выписку из истории болезни.

Клинический пример №2

*Больной А., 3 года 6 мес, поступил в стационар 17 марта 2015 г. с жалобами со слов матери на затрудненное шумное дыхание, кашель, повышение температуры тела, насморк, капризность, снижение аппетита, нарушение сна. Из анамнеза: заболевание началось остро, с кашля, повышения температуры, слизистых выделений из носа, нарушения сна.*

*Лечились дома самостоятельно, давали препараты от кашля, делали растирания жиром. На второй день заболевания присоединилось затрудненное дыхание, кашель усилился. Ночью состояние ребенка начало ухудшаться: появилось учащенное шумное дыхание, беспокойство. Ребенок на машине скорой помощи доставлен в отделение реанимации СФРНЦЭМП.*

*Мальчик от 3 беременности и 3 х родов. Беременность протекала с гестозами во 2 половине беременности и тяжелой анемии у матери, роды в срок, родилась с весом 2900 гр, рост 49 см.*

*Ребенок из группы часто болеющих детей. Первоначально при поступлении отмечено, что подобный эпизод бронхиальной обструкции при остром обструктивном бронхите возник 4 раз в этом году. Ранее неоднократно лечился в 1 и 2 отделениях интенсивной педиатрии СФРНЦЭМП. Ребенок страдает аллергическим ринитом. У мамы - поллиноз, у бабушки – бронхиальная астма. В семье вместе с ребенком проживают курящие родственники.*

*При поступлении: состояние ребенка тяжелое, очень беспокойный, капризный. Аппетит резко снижен. Температура 38,3<sup>0</sup>С. Ребенок гиперстенического телосложения, с явлениями паратрофии. Отмечена выраженная бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек. Цианоз носогубного треугольника. Выражены теменные и лобные бугры, тонус мышц снижен. Дыхание через нос затруднено, шумное, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Отмечается удлинение и затруднение выдоха. При аускультации в легких выслушивается жесткое дыхание, масса сухих и единичные влажные среднекалиберные хрипы. Частота дыхания - 56 раз в минуту. Перкуторно над легкими легочной звук с коробочным оттенком. Тоны сердца приглушены, частота сердечных сокращений 144 ударов в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Мочеиспускание свободное. Стул без патологических примесей.*

*Общий анализ крови: Эритроциты  $2,53 \times 10^{12}$  л, Нв – 86 г/л, лейкоциты  $5,2 \times 10^8$  л, эозинофилы - 5%. Палочкоядерные – 3, сегментоядерные 32, лимфоциты 54%, моноциты – 6 %, СОЭ – 12 мм/час. Анализ кала и мочи без особенностей. Данные рентгенографии: усиление легочного рисунка, расширение корня легкого.*

*Был поставлен диагноз: Острый обструктивный бронхит, осложненный острой дыхательной недостаточностью 2 степени. Аллергический ринит, Рахит 2 степени тяжести стадия остаточных явлений. Железодефицитная анемия, средней степени*

Резюмируя данную главу можно отметить, что на основании проведенного катамнестического наблюдения, у больных с ООБ, перенесших в анамнезе БОС, с основными и дополнительными факторами риска, выделенные нами как факторы повышенного риска по развитию БА, было отмечено частое рецидивирование и прогрессирование основного заболевания. Следует отметить, что в ряде случаев нами наблюдалось трансмиссия ООБ с явлениями БОС в БА. Таким образом, к высоким прогностическим факторам риска, имеющим существенное значение для развития ООБ с БОС, приводящим в дальнейшем к развитию БА относятся частые ОРИ, тяжелое течение заболевания, поздняя госпитализация в стационар, наличие аллергопатологии, возраст детей старше 1 года, мужской пол и другие.

Все это диктует о необходимости проведения превентивной работы в семьях, а также в условиях СВП и СП с больными, имеющими управляемые факторы риска, для профилактики БА.

## **ГЛАВА V.**

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заболевания органов дыхания на сегодняшний день не теряют своей актуальности, занимая ведущее место в структуре детской заболеваемости и смертности. Широкое распространение у детей раннего возраста имеют

заболевания, протекающие с бронхообструктивным синдромом (БОС), который зачастую обуславливает неблагоприятный исход основного заболевания у ребенка. На возникновение и развитие БОС оказывают влияние различные факторы и, прежде всего, респираторная инфекция, которая по данным разных авторов обуславливает обструкцию от 5% до 40% случаев. Влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС признается большинством исследователей. Это - отягощенный аллергологический анамнез, наследственная предрасположенность к атопии, гиперреактивность бронхов, перинатальная патология, рахит, раннее искусственное вскармливание, перенесенное респираторное заболевание в возрасте 6-12 месяцев и другие.

Частота БОС, развившегося на фоне инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей, по данным разных авторов составляет 5-40%. У детей с отягощенным семейным анамнезом по аллергии БОС, как правило, развивается чаще - в 30-50% случаев; такая же тенденция имеется у детей, часто болеющих респираторными инфекциями (более 6 раз в год). Факторами риска развития бронхиальной обструкции у детей являются: широкое распространение респираторных вирусных инфекций среди детей; возрастные особенности дыхательных путей и грудной клетки; особенности местного иммунитета; пассивное курение; неблагоприятное состояние окружающей внешней среды. Большинство исследователей признают влияние факторов преморбидного фона на развитие БОС - это токсикозы беременных, осложненные роды, гипоксия в родах, недоношенность, отягощенный аллергологический анамнез, гиперреактивность бронхов, рахит, гиперплазия тимуса, раннее искусственное вскармливание, перенесенные респираторные заболевания, наследственная и врожденная патология бронхолегочной системы. Немаловажную роль в развитии БОС играет ряд факторов риска, которые могут повлиять на формирование, течение и прогноз заболевания.

Прогнозирование астмы в раннем возрасте по-прежнему вызывает трудности. В некоторых исследованиях до двух третей детей с БА не имели симптомов БОС в раннем возрасте и соответственно у этих детей имела место поздняя диагностика БА. По литературным данным спустя 4-8 лет после госпитализации по поводу БОС при ОРИ, было выявлено, что более половины из числа этих детей страдают типичной БА, не распознанной в раннем возрасте.

В этой связи перед нами было поставлена цель - проведение систематизации факторов риска развития БОС у детей, а также разработка критериев прогнозирования рецидивирования эпизодов БОС и развития БА.

Соответственно цели были поставлены следующие задачи исследования:

1. Методом ретроспективного анализа изучить клинико-анамнестическую картину БОС при ООБ, сопоставив их с данными больных ОБ, у детей находившихся на стационарном лечении в СФРНЦЭМП в течении 2012-2015 гг.

2. По полученным результатам провести систематизацию основных, дополнительных и незначимых факторов риска развития БОС у детей.

3. Проведение катаранестического наблюдения за детьми, перенесшими в анамнезе БОС с высокими факторами риска по развитию БА и рецидивированию у них эпизодов БОС.

Путем ретроспективного исследования нами были обработаны 912 историй болезни детей, в возрасте от 2 месяцев до 5 лет, госпитализированных в отделение интенсивной педиатрии №1 и детской реанимации СФРНЦЭМП за период с 2012 по 2015 года. БОС развившийся на фоне ООБ был диагностирован у 494 (54,2%) детей (1 группа). В группе сравнения, идентичной по возрасту и полу предыдущей (копия-пара),

диагноз ОБ без явлений бронхиальной обструкции был констатирован у 418 (45,8%) больных (2 группа). У всех 494 детей БОС развился на фоне ООБ, острого респираторного заболевания нижних дыхательных путей.

Для реализации поставленных задач нами было проведено когортное исследование методом ретроспективного анализа истории болезни 912 детей по специально разработанной карте, с последующей статистической обработкой материала. В качестве источников информации использовались данные историй болезни, результаты анамнестических, объективных и лабораторно-инструментальных методов исследования. В процессе исследования и сравнения признаков контрольной и опытных групп из 49 выявленных нами факторов риска наиболее потенциальными для возникновения и развития БОС при ООБ - оказались 28.

Оценка факторов риска развития БОС нами проведена по статистическим методам в эпидемиологическом анализе. Определение частоты новых случаев в двух исследуемых группах используется как доказательство влияния какого-либо этиологического фактора. В частности, проведенное нами когортное исследование было направлено на поиск причин и факторов риска, т.е. на доказательство этиологических гипотез. В проведенном ретроспективном эпидемиологическом анализе нашей задачей явилось выявление основных причин, определяющих особенности развития эпидемического процесса отдельных инфекций среди обслуживаемого населения, расшифровка механизма действия этих причин.

Для сравнения выборочных дисперсий двух серий наблюдений нами был использован Критерий  $\chi^2$  Пирсона, который в статистике применяется для сравнения выборочных дисперсий и формирования оценок в регрессионном и дисперсионном анализе. В том случае, если полученное значение критерия  $\chi^2$  больше критического, делали вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Всем больным клинический диагноз устанавливался на основании результатов клинических и лабораторно-инструментальных методов исследований. Из обследованных 912 детей дети грудного возраста составили – 499 (54,7%), дети от 1 го до 3 лет составили – 277 (30,4%) и дети от 3 до 5 лет – 136 (14,9%). Среди всех обследованных мальчиков было всего 540 (59,2%), девочек – 372 (40,8%). В группе детей с БОС на фоне ООБ количество больных мужского пола составило 325 человек, где было отмечено явное преобладание его над женским (65,8% и 34,2%, соответственно). Во второй группе среди детей с ОБ мальчиков было – 215 (51,4%), девочек – 203 (48,6%), тем самым существенной разницы в половой принадлежности больных нами не отмечалось. Среди всех обследованных дети до 1 года жизни болели ООБ и ОБ чаще (54,7%), чем дети, более старшего возраста (1-3 года – 30,4%; 3-5 лет - 14,9%). Среди общего количества больных сельских жителей было – 529 (58%) детей, городские жители составили - 383 (42%). Все наблюдаемые больные были из числа жителей города Самарканда и Самаркандской области.

Среди всех детей, которые находились на стационарном лечении в период с 2012 по 2015 года, отмечалась следующая сезонность данного заболевания. Так, наиболее часто дети с ООБ поступали зимой (201 больных) и весной (175 больных). Осенью поступило 102 и летом всего 56 больных. И если в относительно холодные и влажные периоды года подъём заболеваемости ООБ можно сопоставить с повышением активности соответствующих вирусных инфекций, то в летний период возможна роль пылевой и пищевой аллергии, как фактора риска развития БОС. Также можно сделать предположение о том, что за изученный период времени, нами выявлено нарушение классической сезонности заболеваний, как это было описано во всех доступных учебниках и методических пособиях по педиатрии 15-20 летней давности.

Повторные случаи ОРИ (6 раз и более) в течении года были отмечены у 212 (42,9%) больных ООБ. У большинства детей с ООБ (358 больных -

72,5%) выявлены дефицитные состояния и отягощенный преморбидный фон: 313 (63,4%) детей были рано переведены на искусственное вскармливание, у 278 (56,3%) в анамнезе было выявлено перинатальное поражение ЦНС, у 222 (45%) – рахит и 481 (97,37%) - анемия. Сочетание железо- и витамин Д-дефицитных состояний отмечалось у 23,2 % обследованных. При этом в результате дефицита железа и нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей отмечались мышечная гипотония, деформации грудной клетки и позвоночника, что, как известно, неблагоприятно влияет на функцию внешнего дыхания и способствует более тяжелому течению заболевания.

Среди изученных факторов семейного анамнеза значимо то, что более половины (272 детей; 55%) больных ООБ имели отягощенную наследственность по аллергическим заболеваниям и атопии, причем чаще по линии матери. У детей ООБ с явлениями ОДН 2-степени, а также у детей первого года жизни этот показатель был достоверно выше (63,9%), чем у детей с ОДН 1-степени – 34%. Наиболее часто встречалась БА, которая у близких родственников отмечалась в 15,8% случаев.

Большинство детей родились доношенными (90,6%) и имели массу тела более 2500 гр. Большинство детей родились доношенными 851 (90,6%) детей и имели массу тела более 2500 гр. Недоношенных было всего 61 (9,4%), причем с ООБ -46, а с ОБ – 15 детей.

У половины обследованных детей ООБ отмечалось нарушение физического развития. При этом чаще встречалось высокое и дисгармоничное физическое развитие (у 223 детей, 36,4%) за счет увеличения показателя массы тела выше 90-го перцентиля. Низкое и дисгармоничное физическое развитие регистрировалось у 98 (13,9%) детей за счет снижения массы тела ниже 10-го перцентиля.

Ретроспективный анализ архивного материала показал, что развитие ОДН по типу бронхиальной обструкции у больных с ООБ зависит от совокупности многих факторов, от возрастных различий, наличия сопутствующих заболеваний, от их комбинации, факторов риска и т.д.

Проведенная работа показала, что одним из главных факторов риска являются аномалии конституции, в частности случаи экссудативных форм атопического дерматита. Так, во всей выборке больных детей он преобладал и составил 39,1% случаев, ЛГД наблюдался у 19,5% больных. При этом следует отметить, что соотношение аномалий конституции у детей 1 и 2 группы показало, что в 1 группе наблюдалось достоверное преобладание проявлений как атопического дерматита (54%, против 23% в 1 группе), так и ЛГД (30% против 8,6% в 1 группе).

Из клинических факторов, характеризующих состояние макроорганизма, определяющих тяжесть и длительность течения ООБ у детей, особое внимание мы обращали на наличие дыхательной недостаточности, физикальные данные, характер кашля, лабораторные показатели, степень вовлечения в патологический процесс сердечно-сосудистой системы.

Согласно полученным нами данным, физикальные симптомы бронхиальной обструкции при ООБ отмечались у всех детей. Частый и продуктивный кашель имел место у 1/3 детей (36,4%), а редкий, чаще по утрам - у остальных 2/3 (63,5%) больных, что связано с недостаточным мукоцилиарным клиренсом в этом возрастном периоде.

По тяжести состояния 494 больных ООБ с явлениями бронхиальной обструкции и 418 больных ОБ без явлений БОС распределились следующим образом: в состоянии средней тяжести было госпитализировано 311 детей 1-группы (63%) и 295 детей 2 группы (70,5%), детей в тяжелом состоянии в 1 группе было 183 (37%) и 123 детей (29,5%) во 2 группе. Тяжесть состояния в первую очередь была обусловлена степенью дыхательной недостаточности и признаками интоксикации.

Повышение температуры тела было обнаружено у 212 (42,9%) больных 1 группы, и у 241 больных (57,6%) 2 группы. Ухудшение общего состояния у 342 больных (69,1%) ООБ, и у 256 больных (61,2%) 2 группы. Слабость, головная боль у более старших детей отмечена у 356 больных (72,1%) ООБ и

у 290 (69,4%) больных ОБ. Диспепсические явления в виде снижения аппетита, отказа от груди выявлено у 320 больных (64,8%) ООБ, и у 214 (51,2%) больных с ОБ в контрольной группе.

Более информативными в диагностическом и дифференциально-диагностическом плане оказались органоспецифические симптомы и данные рентгенологических методов исследования. Так, сухой кашель в начале заболевания, с дальнейшим переходом во влажный был отмечен у всех больных ООБ и ОБ. Влажный кашель с отхождением вязкой, слизисто-гнойной мокроты или рвота были отмечены в историях болезни 303 (61,3%) больных ООБ и у 264 (63,2%) больных ОБ. Шумное свистящее дыхание (wheezing) и одышка экспираторного характера, как явные признаки бронхиальной обструкции нижних дыхательных путей (соответственно, у 460 - 93,1% и 448 - 90,6%) были выявлены только у больных ООБ, в отличие от пациентов контрольной группы с ОБ, у которых данная симптоматика не была зафиксирована в истории болезни.

Мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы над обеими легкими отмечались у 456 (92,3%) больных ООБ и средне- и крупнопузырчатые хрипы у 391 (93,5%) больных ОБ, что подтверждало поражение более глубоких структур бронхиального дерева у больных ООБ, в отличие от больных ОБ, где патологический процесс происходил преимущественно в более крупных бронхах. Среди физикальных данных у преимущественного большинства (472 детей - 95,5%) больных ООБ были зафиксированы рассеянные сухие свистящие хрипы над всей поверхностью легких, в отличие от больных ОБ (206 детей - 49,2%), что также подтверждало диагноз бронхиальной обструкции, характеризуя у них явления бронхоспазма. Перкуторно коробочный звук был отмечен у 445 (90,1%) больных опытной группы и у 107 (25,6%) больных в контрольной.

Признаки втяжения уступчивых мест грудной клетки и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания были выявлены у 2/3 больных ООБ (340 детей - 68,8%), и только лишь у 1/3 больных ОБ (125 детей -

29,9%), что также подтверждало более тяжелое течения заболевания у больных ООБ, с присоединением явлений острой дыхательной недостаточности по бронхообструктивному типу.

Признаки вздутия легочной ткани в виде повышенной прозрачности, горизонтального положения рёбер, высокого стояния диафрагмы были констатированы у абсолютного большинства больных ООБ (463 детей - 93,7%), в отличии от больных ОБ, у которых данная рентгенологическая картина была зафиксирована только лишь у 86 (20,6%) больных. При анализе рентген снимков и вычислении тимико-торакального индекса нами было выявлено, что тимомегалия наблюдалась у 18% детей 1 группы и 4,3% случаев наблюдаемых больных во второй группе.

Тщательно обработав истории болезни больных обеих групп, нами обнаружено, что в общем анализе крови у больных в обеих группах приблизительно одинаковые изменения. Так, снижение содержания гемоглобина ниже 100 г/л у 97,4% больных ООБ и у 92,3% больных ОБ, ускорение СОЭ – у 68,6% детей 1 группы и 66,2% больных во второй, умеренный лейкоцитоз констатирован у 34,0% больных ООБ и 57,6% больных ОБ. Лимфоцитоз был определен у 57,6% больных ООБ и 51,7% больных ОБ, что подтверждало у них вирусно-бактериальную этиологию заболевания.

Согласно задачам исследования необходимо было провести систематику информативности факторов риска развития БОС, в связи с чем проведена дифференцировка изученных нами факторов риска на основные, предрасполагающие и возможные факторы риска развития БОС у детей с ООБ, в зависимости от их доли участия в развитии заболевания, согласно критериям  $\chi^2$  Пирсона и значимости результатов. Достоверность результатов эпидемиологических показателей риска заболеваемости приведенных нами выше, подтверждена сравнительным анализом качественных признаков, проведенным согласно критерию  $\chi^2$  с учетом уровня значимости критерия  $\chi^2$  по произвольной таблице сопряженности.

Статистическая обработка результатов исследования показала, что чаще всего БОС страдают мальчики (Критерий  $\chi^2$  - 19,316), с высоким уровнем значимости  $\chi^2$  ( $P < 0,01$ ) по сравнению с девочками (соответственно - 1,165 и  $P > 0,1$ ). Нами было выявлено, что одним из важных факторов риска развития БОС является возраст детей. В частности нами отмечено, что хотя среди всех обследованных чаще всего встречаются дети раннего возраста, однако при статистическом анализе эпидемиологическим методом было выявлено что критерий  $\chi^2$  Пирсона у детей старшего возраста был равен 13,486 с высоким уровнем значимости ( $P < 0,01$ ), против таковых показателей у детей раннего возраста (2,273;  $P > 0,1$ ).

Нами выявлено, что у больных ООБ с БОС критерий  $\chi^2$  Пирсона составил в зимний сезон года - 22,710 ( $P < 0,01$ ), весной – 19,681 ( $P < 0,01$ ), осенью – 1,947 ( $P > 0,1$ ) и летом 2,463 ( $P > 0,1$ ).

Большинство больных (529 детей) проживало в сельской местности. Среди жителей, проживающих в сельской местности количество больных ООБ составило 328, больных ОБ – 201. Критерий  $\chi^2$  у них составил 3,214 с низким уровнем значимости  $P > 0,1$ . По нашему мнению, неблагоприятные социально-бытовые условия, а также неблагоприятная экологическая ситуация по месту жительства способствуют развитию у детей БОС.

На протяжении 1-го года жизни на грудном вскармливании находились 156 детей с ОБ, 181 детей с ООБ. Ранний перевод на искусственное вскармливание нами было констатировано у 313 больных с ООБ и у 226 больных ОБ (критерий  $\chi^2$  - 23,952 с высоким уровнем значимости  $P < 0,01$ ).

Статистический анализ показал, что отягощенный семейный аллергологический анамнез в большей степени наблюдался у больных ООБ (272 детей), по сравнению с больными ОБ (154 детей). Критерий  $\chi^2$  Пирсона при этом составил 18,638 ( $P < 0,01$ ). Следует отметить, что такие аллергические заболевания, как бронхиальная астма, поллинозы,

аллергические риниты и др., зачастую были выявлены у ближайших родственников по материнской линии.

Проявления экссудативной формы атопического дерматита были отмечены у 267 детей с ООБ и 96 детей с ОБ (критерий  $\chi^2$  - 15,380;  $P < 0,01$ ). Эпизодические проявления пищевой аллергии были констатированы у 63 больных 1 группы и 33 больных 2 группы ( $\chi^2$  - 13,241;  $P < 0,01$ ).

Из фоновых состояний высок процент полидефицитной анемии, который выявлен у 481 детей ООБ и у 398 детей с ОБ. Хотя нами было обнаружено большое количество детей с полидефицитной анемией, однако статистический анализ, согласно критерия  $\chi^2$  Пирсона при анемии у больных составил 0,126 ( $P > 0,1$ ), в связи с чем можно сделать вывод о том, что полидефицитная анемия не является существенным фактором риска развития БОС при ООБ у детей.

Признаки рахита были констатированы у 222 больных ООБ и у 163 больных ОБ. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при рахите у больных составил 6,449 ( $P < 0,05$ ). Такие проявления рахита, как деформация грудной клетки ( $\chi^2$  - 3,566;  $P > 0,1$ ), деформация позвоночника ( $\chi^2$  - 2,976;  $P > 0,1$ ), а также мышечная гипотония ( $\chi^2$  - 3,253;  $P > 0,1$ ) также оказывают влияние на развитие БОС. У 107 больных на рентгенографии грудной клетки нами была обнаружена тимомегалия. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при тимомегалии был довольно высоким и составил 14,559 ( $P < 0,01$ ), в связи с чем это состояние было отнесено к основным факторам риска развития БОС, что согласуется с данными литературы.

Также высокие показатели Критерий  $\chi^2$  Пирсона с высоким уровнем значимости по риску развитию БОС у детей нами были отмечены при паратрофии и лимфатико-гипопластическом диатезе (ЛГД) (соответственно - 12,228,  $P < 0,01$  и 11,831,  $P < 0,01$ ). Необходимо отметить, что дети с избыточным весом и ЛГД склонны к отечности (пастозности), поэтому при

любом вирусно-бактериальном заболевании у них может возникнуть отек верхних и нижних дыхательных путей.

Гипокси-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) была диагностирована у 278 детей 1 группы и 167 больных 2 группы. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при ГИЭ составил 3,671 с низким уровнем значимости ( $P > 0,1$ ).

Преморбидный фон у исследованных нами больных в обеих группах характеризовался высокой заболеваемостью респираторными инфекциями. Так, частые ОРИ были констатированы у 212 больных ООБ и 145 больных ОБ. Критерий  $\chi^2$  Пирсона при частых ОРИ составил 5,881 ( $P < 0,05$ ). Частые эпизоды БОС у детей нами были отнесены к дополнительным факторам риска, в связи с тем, что вычисленный нами статистическим методом критерий  $\chi^2$  соответствовал таковым критериям, составив 4,653 ( $P < 0,05$ ).

Согласно литературным источникам, БОС на первом году жизни достоверно чаще рецидивирует у недоношенных детей. В этой связи следует отметить, что в ходе детальной обработки данных изученных нами материалов было выявлено, что к факторам риска развития БОС у детей с достаточным уровнем значимости также относятся недоношенность (4,710,  $P < 0,05$ ), неблагоприятное течение беременности, связанные с гестозами (5,418,  $P < 0,05$ ), а также вредные привычки со стороны родителей.

Особого внимания заслуживают высокие показатели критерия Пирсона при пассивном курении, который составил 16,612 с высоким уровнем значимости ( $P < 0,01$ ). Включение пассивного курения в основную группу факторов риска по развитию БОС у детей соответствовала литературным данным, в связи с тем, что в результате пассивного курения табачный дым способствует деструкции эпителия бронхов у детей, снижает фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов, нарушает мукоцилиарный клиренс и приводит к развитию заболевания.

Учитывая литературные о том, что приём во время беременности препаратов парацетамола приводит к развитию БА у детей нами проведен анализ применения во время беременности препаратов парацетамола. Так, нами было выявлено, что во всей выборке больных 18,2% матерей во время беременности принимали препараты парацетамола. Причем стоит подчеркнуть, что соотношение матерей принимавших эти препараты у детей 1 и 2 группы показало, что в 1 группе наблюдалось преобладание таковых анамнестических признаков (22,0%, против 13,6% в 1 группе). Критерий  $\chi^2$  Пирсона в данном случае оказался недостоверным и составил 0,766 ( $P>0,1$ ).

При статистической обработке архивного материала, более высокие показатели критерий  $\chi^2$  Пирсона нами были получены при констатации социально-бытовых факторов и экологической обстановки на местах. Так, неудовлетворительные социально-бытовые условия у больных ООБ было обнаружено в 48 случаях, у больных ОБ – в 30. Критерий  $\chi^2$  Пирсона в этом случае составил 5,493 ( $P<0,05$ ). Критерий  $\chi^2$  Пирсона при неблагоприятном состоянии окружающей внешней среды, связанной с проживанием в экологически неблагополучных районах, запыленностью, загазованностью, использованием химикатов и т.п., составил 5,631 ( $P<0,05$ ).

Следует особо подчеркнуть, что несмотря на достигнутые успехи научно-технического прогресса, развития здравоохранения в Узбекистане, в некоторых семьях особенностью местного менталитета является использование в качестве самолечения народных средств, обращение к знахарям. Как известно, даже использование самых «безобидных» трав может вызвать развитие тяжелых реакций, вплоть до развития анафилактического шока. Такие «лечебные» мероприятия усугубляя состояние детей, способствуют более позднему обращению за специализированной медицинской помощью, приводят к потере драгоценного времени, так как рано начатая и целенаправленная этиопатогенетическая и симптоматическая терапия заболеваний органов

дыхания у детей приводит к скорейшему выздоровлению и существенному снижению количества осложнений. В проведенном исследовании нами доказано что позднее обращение в стационар ( $\chi^2 - 5,422, P < 0,05$ ), а также необоснованное применение народных методов лечения ( $\chi^2 - 4,861, P < 0,05$ ) являются дополнительными факторами риска по развитию у детей БОС.

Следует особо подчеркнуть, что нами впервые предпринята попытка систематизации показателей, формирующих факторы риска, воздействующих на организм ребенка и способствующих возникновению БОС у детей с ООБ. Таким образом, в качестве основных факторов риска нами были отобраны выявленные те состояния, при которых критерий  $\chi^2$  Пирсона составил более 6,635, с высоким уровнем значимости -  $P < 0,01$ . Среди основных критериев фигурировали возраст детей старше 1 года, мужской пол, атопический дерматит, зимний и весенний сезон года, отягощенный аллергоanamнез, тимомегалия, паратрофия, ЛГД, пищевая аллергия, пассивное курение, ранний перевод на искусственное вскармливание.

К дополнительным факторам риска нами были отнесены выявленные состояния, когда критерий  $\chi^2$  Пирсона составил от 3,841 до 6,635 при  $P < 0,05$ . В группу дополнительных факторов риска вошли такие признаки, как частые ОРИ, частые эпизоды БОС, рахит, недоношенность, неблагоприятные социально-бытовые условия проживания и неблагоприятная экологическая обстановка по месту жительства, осложнённое течение беременности, проявляющееся гестозами беременных, использование в качестве самолечения народных средств, позднее обращение в стационар, вредные привычки у родителей. В дальнейшем выявленные нами критерии основных и дополнительных факторов риска были обобщены в группу факторов высокого риска по развитию БОС.

В группу незначимых факторов риска нами были отобраны выявленные критерии, согласно которым Критерий  $\chi^2$  Пирсона составил

менее 3,841 с низким уровнем значимости -  $P > 0,1$ . Среди незначимых факторов фигурировали проживание в городской и сельской местности, летний и осенний сезон года, ГИЭ, инородные тела дыхательных путей, мышечная гипотония, деформация грудной клетки и позвоночника, связанные с перенесенным рахитом и другие.

Среди выявленных нами факторов риска развития БОС имеются такие признаки, которые могут быть устранены со стороны участковых врачей - педиатров, пульмонологов, аллергологов и самостоятельно – со стороны родителей и членов семьи. Такие факторы риска нами обозначены как управляемые факторы риска. При этом, без сомнений, риск развития БОС у больных зависит от большинства этих факторов, прежде всего, от количества т.н. высоких модифицирующих факторов риска: чем больше их, тем больше риск. Накопление и систематизация достоверных факторов риска позволяет прогнозировать с высокой долей вероятности возникновение и в перспективе разрабатывать или оптимизировать профилактику БОС у детей, в первую очередь устранив управляемые факторы риска.

С целью формирования группы повышенного риска по развитию БА у детей перенесших БОС нами изучено влияние основных, дополнительных и незначимых факторов риска развития БОС при ООБ у детей на прогноз заболевания, было проведено катамнестическое наблюдение за больными в течении года, которые находились на лечении в стационаре и затем были выписаны.

Под наблюдением находилось 35 больных ООБ, перенесших в анамнезе БОС, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа - 18 больных, которые имели высокие факторы риска, 2-я группа - 17 больных с незначимыми факторами риска развития БОС. Катамнестическое наблюдение за больными проводилось раз в квартал в течении года. Проведенная работа показала, что в течении года в 1 группе повторные эпизоды БОС наблюдались в 2 раза чаще по сравнению со второй группой

(61,1% против 29,4% во второй группе). Причем, в 3 (16,6%) случаях у больных 1 группы был констатирован диагноз БА.

На основании проведенного катамнестического наблюдения, у больных с ООБ, перенесших в анамнезе БОС, с основными и дополнительными факторами риска, выделенные нами как факторы повышенного риска по развитию БА, было отмечено частое рецидивирование и прогрессирование основного заболевания. Следует отметить, что в ряде случаев нами наблюдалась трансмиссия ООБ с явлениями БОС в БА.

Таким образом, к высоким прогностическим факторам риска, имеющим существенное значение для развития ООБ с БОС, приводящим в дальнейшем к развитию БА относятся частые ОРИ, наличие аллергопатологии, возраст детей старше 1 года, мужской пол и др. Все это диктует о необходимости проведения превентивной работы в семьях, в СВП и СП с больными, имеющими управляемые факторы риска, для профилактики БА.

## ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена систематика основных, предрасполагающих и вероятных фактов риска развития БОС у детей с использованием статистического эпидемиологического метода по критерию  $\chi^2$  Пирсона с учетом риска значимости.
2. К основным факторам риска развития БОС следует отнести детей старше 1 года, мужской пол, зимний и весенний сезон года, отягощенный аллергоанамнез тимомегалию, паратрофию, ЛГД, пищевую аллергию, пассивное курение, атопический дерматит, ранний перевод на искусственное вскармливание, при которых информативный критерий  $\chi^2$  Пирсона составил более 6,635, с высоким уровнем значимости  $\chi^2 - P < 0.01$ .

3. К дополнительным факторам риска развития БОС относятся частые ОРИ, частые эпизоды БОС, рахит, недоношенность, неблагоприятные социально-бытовые условия проживания и неблагоприятная экологическая обстановка по месту жительства, осложнённое течение беременности, проявляющееся гестозами беременных, использование в качестве самолечения народных средств, позднее обращение в стационар, вредные привычки родителей, при которых информативные критерии  $\chi^2$  Пирсона составили от 3,841 до 6,635, при уровне значимости  $P < 0,05$ .
4. В группу незначимых факторов риска БОС входят состояния, при котором информативный критерий  $\chi^2$  Пирсона составил менее 3,841 с низким уровнем значимости ( $P > 0,1$ )
5. У 18 детей, перенесших в анамнезе БОС с высокими факторами риска при катamnестическом наблюдении отмечались более частые эпизоды БОС (61,1%), чем у больных с незначимыми факторами риска. Причем, в 16,6% случаях у больных БОС с высокими факторами риска был констатирован диагноз БА.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Проведение эпидемиологических методов исследования с использованием информационных критериев  $\chi^2$  Пирсона с учетом уровня значимости  $\chi^2$  показала свою высокую статистическую достоверность при выявлении факторов риска развития БОС у детей;
2. Необходимо проводить превентивную работу в семьях, в СВП и СП с больными, по устранению управляемых факторов риска, с целью профилактики у них эпизодов БОС и предупреждения развития БА.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Алексеева О.В. Применение искусственных нейронных сетей в дифференциальной диагностике рецидивирующего бронхита у детей / О.В.Алексеева, Д.А.Россиев, Н.А.Ильенкова // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 66, № 6. – С. 75-79.
2.	Аллергология и иммунология : нац. рук. / гл. ред. Р.М.Хайтов, Н.И.Ильина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с. – (Нац.рук-во).
3.	Ахмедова Д.И. Влияние физической активности на формирование гармонично развитого и здорового поколения / Д.И.Ахмедова, Н.Р.Ахмедова, К.Ш.Салихова //Материалы междунар. конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). Ташкент, 2015, - С. 25-26.
4.	Афоница Н. А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) / Н.А.Афоница // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – № 4. – С. 157-162.
5.	Бабушкина А.В. Острые респираторные вирусные заболевания и бронхообструктивный синдром /А.В.Бабушкина // Украинский медицинский журнал. – 2011. – Т. 81, № 1. – С. 69-74.
6.	Баклунов В.В. Системная дисплазия соединительной ткани один из важных факторов формирования рецидивирующего бронхита у детей / В.В.Баклунов // Современная педиатрия. – 2006. – № 4. – С. 193-196.
7.	Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : Нац. программа / Рос. респираторн. о-во.– М.:Оригинал-макет, 2012. –184 с.
8.	Волков И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей /И.К.Волков // Медицина неотложных состояний. - 2013. - №48(1). -С.125-128.
9.	Волосовец А.П., Юлиш Е.И. Рациональная антибиотикотерапия респираторных заболеваний у детей. — Донецк, 2004. — 389 с.
10.	Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф.Ризванова, О.И.Пикуза, Р.А.Файзуллина [и др.] // Практическая медицина. –2010. – № 6 (45). – С. 41-43.
11.	Геппе Н.А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А.Геппе, Н.Н.Розинова, И.К.Волков [и др.] // Трудный пациент. – 2009. – №1-2. –С.35-39.

12.	Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) [Электронный ресурс] / ред. А.С.Белевский. – М. : Рос. респиратор. о-во, 2012. – 109 с.
13.	Даминов Т.А. Выявление группы риска по развитию бронхиальной астмы у детей и прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом: Даминов Т.А., Халматова Б.Т., Сотиболдиева Н.Р. Инф.письмо (№8п/53).–Т.,2011.–4 с
14.	Динамика цитокинового профиля при аллергических заболеваниях у детей / Е.В.Просекова, В.В.Деркач, Т.Н.Шестовская [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 20-22.
15.	Дыхательные расстройства / В.А.Гребенников, О.И.Ионов, А.В.Мостовой [и др.] // Неонатология : нац. рук. / под ред. Н.Н.Володина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 246-292.
16.	Зайков С.В. Бронхообструктивный синдром: принципы диагностики и терапии / С.В.Зайков // Украинский пульмонологический журнал. – 2009. – № 1. – С. 45-49.
17.	Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей // Педиатрия.— 2005. — № 4. — С. 94104.
18.	Зайцева С.В. Синдром бронхиальной обструкции у детей / С.В.Зайцева, О.А.Муртазаева // Трудный пациент. – 2012. – №10 (2-3). – С. 34-39.
19.	Ильенкова Н.А. Оптимизация диагностики и лечения болезней органов дыхания у детей (на примере Красноярского края) : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 – Красноярск, 2007. – 196 с.
20.	Иммунологические и биохимические параметры пуповинной крови новорожденных, как предикторы формирования атопического фенотипа у детей грудного возраста / В.Т.Манчук, С.Ю.Терещенко, И.А.Новицкий – Новосибирск, 2012. – 79 с.
21.	Казачков М.И. Этиология и дифференциальный диагноз хронического кашля у детей / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 54-61.
22.	Кетлинский С.А. Цитокины / С.А.Кетлинский, А.С.Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
23.	Клиническая иммунология : рук. для врачей / Е.И.Змушко, Е.С.Белозеров, Ю.А.Митин. – СПб. : Питер, 2001 – 576 с.
24.	Ковалькова Н.А. Распространенность бронхообструктивного синдрома и его ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний в городской Сибирской популяции: автореф. дис. ...

	канд. мед. наук : 14.00.05 / Ковалькова Н.А. – Новосибирск, 2014.–26 с
25.	Козлов В.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений / В.А.Козлов, А.Г.Борисов, С.В.Смирнова // Руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
26.	Козлов В.А. Некоторые аспекты проблемы цитокинов / В.А.Козлов // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1, №1. – С.1-8.
27.	Курбанова Х.И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей : автореф. ... канд. мед. наук : 14.01.08 / – М., 2012. – 23 с.
28.	Лакин Г.Ф. Биометрия. – М. –Высшая школа., 1990. – 351 с.
29.	Мизерницкий Ю.Л. Диагностика и принципы терапии острой бронхиальной обструкции у детей / Ю.Л.Мизерницкий // Педиатрия. Прил. к журн. Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – С. 41-46.
30.	Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхолегочной дисплазии / Д.Ю.Овсянников // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 4. – С. 32-39.
31.	Охотнікова О.М. Синдром бронхіальної обструкції у дітей: диференційна діагностика та лікування / О.М. Охотнікова // Мистецтво лікування. – 2010. – №1 (67). – С. 45-56.
32.	Патрушева Ю.С. Диагностика и лечение острого бронхиолита у детей / Ю.С.Патрушева, М.Д.Бакрадзе, Т.В.Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 5-11.
33.	Постановление Президента Республики Узбекистан от 9 февраля 2016 года №ПП-2487 "О Государственной программе "Год здоровой матери и ребёнка"
34.	Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии / Н.А.Геппе, Н.А.Селиверстова, В.С.Малышев [и др.] // РМЖ. – 2011. – Т. 19, № 22. – С. 1371-1374.
35.	Серебренникова С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С.Н.Серебренникова, И.Ж.Семинский // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 81, № 6. – С. 5-8.
36.	Сероклинов В.Н. Бронхообструктивный синдром у детей: учеб. пособие для врачей / В.Н.Сероклинов, А.В.Федоров, И.А.Пономарева. – Барнаул : АГМУ, 2010. – 49 с.
37.	Симбирцев А.С. Цитокины в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания // Российская ринология. – 2004. – № 1. – С. 38-40.
38.	Синдром бронхиальной обструкции у детей раннего возраста с

	респираторными инфекциями различной этиологии: особенности клинических проявлений и иммунного ответа / В.К.Котлуков, Б.М.Блохин, А.Г.Румянцев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2006. – № 3. – С. 14-20.
39.	Смольникова М.В. Полиморфизм генов цитокинов при атопической бронхиальной астме / М.В.Смольникова, С.В.Смирнова, О.С.Тютинина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 2 (80). – С. 3-9.
40.	Соловьева Н.А. Клинико-патогенетические варианты бронхообструктивного синдрома у детей грудного возраста: Н.А. Соловьева / Дисс...канд. мед.наук. 14.01.08. – Красноярск –2014,-115 с.
41.	Сорока Ю.А., Чернышева О.Е., Левченко С.А., Фоменко Т.А. Алгоритм оказания неотложной помощи детям раннего возраста с бронхообструктивным синдромом // Педиатрия на пороге третьего тысячелетия: Сб. науч. трудов - Донецк, 2007. - С.82-86.
42.	Сорока Ю.А. Бронхообструктивный синдром в педиатрической практике / Ю.А.Сорока // Здоровье ребенка. – 2006. – Т.2, №2. – С.5-14.
43.	Сорока Ю.А. Искусственное вскармливание как один из факторов риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Ю.А.Сорока, О.Е.Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – № 7 (42). – С.60-62.
44.	Сотиболдиева Н.Р. Прогнозирование отдаленных последствий заболеваний с бронхообструктивным синдромом у детей : Сотиболдиева Н.Р. автореф. дисс ... канд. мед. наук. 14.00.09. - Ташкент 2011. – 24 с.
45.	Спичак Т.В. Вирусные бронхоолиты и их последствия в детском возрасте / Т.В.Спичак // Педиатрия. – 2013. – Т.92, №3. –С.89-96.
46.	Таточенко В.К., Реутова В.С., Исакова О.Ф. О причинах рецидивирования синдрома бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей // Педиатрия. — 1984. — № 9. — С. 2122.
47.	Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей : практ. рук. / В.К.Таточенко. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – 479 с.
48.	Терещук В.И. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего бронхита у детей и роль иммунокоррекции : дис. ...канд.мед.наук: 14.00.09 / – М., 2005. – 173 с.
49.	Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1985. – 297 с.
50.	Халматова Б.Т. Отдаленные последствия бронхообструктивного синдрома у детей // Б.Т.Халматова, Н.Р.Сотиболдиева, Д.Т.

	Абдуллаева. Врач-аспирант –Воронеж, 2010.- 6 (43).- С.57-61.
51.	Халматова Б.Т. Состояние маркеров активации у детей с частыми эпизодами бронхиальной обструкции в анамнезе. // Б.Т.Халматова, Н.Р. Сотиболдиева. Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – Ташкент, 2010. – Выпуск 14 (№3-4). – С.193
52.	Хаптахева Г.Э. Респираторная инфекция и бронхиальная астма / Г.Э.Хаптахева, А.Г.Чучалин // Пульмонология. –2008. –№5. – С. 75-79.
53.	Цыбенкова Б.Ц. Состояние иммунной системы у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких / Б.Ц.Цыбенкова, Б.И.Кузник // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 2. – С. 281-285.
54.	Шагарова С.Г. Содержание некоторых цитокинов в сыворотке крови и назальных смывах у больных бронхиальной астмой / С.Г.Шагарова, С.В.Смирнова // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9, №4. –С.137-138
55.	Шамсиев Ф.М. Дифференцированный подход к терапии детей с бронхиальной астмой / Ф.М.Шамсиев, Н.Х.Мирсалихова, Н.Д.Азизова [и др.] // Материалы международной конференции «Достижения и перспективы специализированной медицинской помощи детям (Узбекская модель). Ташкент, 2015, - С. 129-130.
56.	Шамсиев Ф.М. Особенности некоторых показателей иммунитета при бронхиальной астме у детей / Ф.М.Шамсиев, Н.Х.Мирсалихова, Р.А.Мусажанова [и др.] // Материалы республиканской научно-практической конференции «Замонавий педиатрия: долзарб вазифалари ва уларни ечиш йуллари. Ташкент, 2015, - С. 308-309.
57.	Швец Е.А. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей / Е.А.Швец, В.Г.Савватеева, Г.И.Васильева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 93, № 2. – С. 8-11.
58.	Шевченко А.В. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF $\alpha$ у европеоидного населения Западной Сибири / А.В.Шевченко, О.В.Голованова, В.И.Коненков // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176-181.
59.	Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания / М.Ю.Щеглова // Бюллетень ДНЦФПД СО РАМН. – 2005. – Вып. 2. – С. 93-97.
60.	Юлиш Е.И. Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни и полипрагмазия / Е.И.Юлиш, Ю.А.Сорока, С.И.Вакуленко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2. – С. 70-72.

61.	Юлиш Е.И. О факторах риска развития бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста / Е.И.Юлиш, Ю.А.Сорока, О.Е.Чернышева // Здоровье ребенка. – 2012. – №6 (41). – С.85-88.
62.	A randomized controlled trial on office spirometry in asthma and COPD in standard general practice: data from spirometry in asthma and COPD: a comparative evaluation Italian study / M. Lusuardi, F. De Benedetto, P. Paggiaro [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 129, № 4. – P. 844-852.
63.	Access to inhaled corticosteroids is key to improving quality of care for asthma in developing countries / N. Ait-Khaled, D. A. Enarson, K. Bissell [et al.] // Allergy. – 2007. – Vol. 62, № 3. – P. 230-236.
64.	Adaptive cytokine production in early life differentially predicts total IgE levels and asthma through age 5 years / J. Rothers, M. Halonen, D.A. Stern [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128, № 2. – P. 397-402
65.	Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests / C. Lex, F. Ferreira, A. Zacharasiewicz [et al.] // Am. J.Respir. Crit.Care Med. –2006. –Vol.174, №12. – P.1286-1291.
66.	Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4 / A. Saggini, G. Maccauro, D. Tripodi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 305-311.
67.	An approach to preschool wheezing: to label as asthma? / H.P.Van Bever, E.Han, L.Shek //World Allergy Organ. J. –2010. –Vol.3, №11. –P. 253-257.
68.	Associated factors in children with chronic cough / V. Khoshoo, D. Edell, S. Mohnot // Chest. – 2009. – Vol. 136, № 3. – P. 811-815.
69.	Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood / J. Henderson, R. Granell, J. Heron [ et al. ] // Thorax. – 2008. –Vol.63, №11. –P. 974-980.
70.	Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life / N. Sigurs, F. Aljassim, B. Kjellman // Thorax. – 2010. – Vol. 65, № 12. – P.1045-1052.
71.	Asthma during pregnancy / M. Dombrowski, M. Schatz, R. Wise // Obstet Gynecol. – 2004. – Vol. 103, № 1. – P. 5-12.
72.	Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome: The Generation R Study / A. D. Mohangoo, H. J. de Koning, E. Hafkamp-de Groen [ et al. ] // Pediatr. Pulmonol. – 2010. – Vol. 45. – P. 500-507.
73.	Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification / M. Schatz, M. P. Dombrowski, R. Wise [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 283-288.

74.	Asthma phenotypes, risk factors, and measure of severity in national sample of US Children / C. F. Kelley, D. M. Mannino, D. M. Homa [et al.] // <i>Pediatrics</i> . – 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 726-731.
75.	Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children / G. Weinmayr, S. K. Weiland, B. Björkstén [et al.] // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> – 2007. – Vol. 176, № 6. – P. 565-574.
76.	Baraldo S. Structural alterations in childhood asthma are not dependent on eosinophilic inflammation / S. Baraldo, G. Turato, E. Bazzan // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. – Vol. 32. – P. 337s.
77.	Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study / A. Simpson, V. Y. Tan, J. Winn // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> – 2010. – Vol. 181, № 11. – P. 1200-1206.
78.	Bizzintino J. Rhinovirus infection in acute asthma in children presenting to an emergency room / J. Bizzintino, W. Lee, I. Laing // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. – Vol. 32. – P. 705.
79.	Bossley C. Characteristics of paediatric difficult asthma and systemic corticosteroid responsiveness / C. Bossley, C. Kavanagh, L. Tsartsalli // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. – Vol. 32. – P. 696.
80.	Bronchiolitis to asthma : a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation / A.M.Singh, P.E.Moore, J.E.Gern [et al.] // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> –2007. –Vol. 175, № 2. – P. 108-119.
81.	Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing / M. Le Bourgeois, M. Goncalves, L. Le Clainche [et al.] // <i>Chest</i> . – 2002. – Vol. 122, № 3. – P. 791-797.
82.	BTS guidelines: Recommendations for the assessment and management of cough in children / M. D. Shields, A. Bush, M. L. Everard [et al.] // <i>Thorax</i> . – 2008. – Vol. 63, Suppl. 3. – P. iii1–iii15.
83.	Busse W.W. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations / W. W. Busse, R. F. Jr. Lemanske, J. E. Gern // <i>Lancet</i> . – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 826-834.
84.	Can universal access to health care eliminate health inequities between children of poor and nonpoor families? A case study of childhood asthma in Alberta / D. D. Sin, L. W. Svenson, R. L. Cowie [et al.] // <i>Chest</i> . – 2003. – Vol. 124, № 1. – P. 51-56.
85.	Cano-Garcinuño A. Wheezing phenotypes in young children: an historical cohort study / A. Cano-Garcinuño, I. Mora-Gandarillas // <i>Prim. Care Respir. J.</i> – 2014. – Vol. 23, № 1. – P. 60-66.
86.	Castro-Rodriguez J.A. Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and

	preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis / J. A. Castro-Rodriguez, G. J. Rodrigo // <i>Pediatrics</i> . – 2009. – Vol.123, № 3. – P. e519-e525.
87.	Chang A.B. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / A. B. Chang, W. B. Glomb // <i>Chest</i> . – 2006. – Vol. 129, suppl. 1. – P. 260S-283S.
88.	Chang A.B. Pediatric cough: children are not miniature adults / A. B. Chang // <i>Lung</i> . – 2010. – Vol. 188, suppl. 1. – P. S33-S40.
89.	Changes of CD4+CD25+ regulatory T cells, IL-10 and TGF-beta1 levels in peripheral blood in children with asthma / M. Li, L. Song, J. B. Zhang // <i>Zhongguo Dang Dai Er. Ke Za Zhi</i> . – 2009. – Vol. 11, № 10. – P. 829-832.
90.	Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates / H. Bisgaard, M. N. Hermansen, F. Buchvald // <i>N. Engl. J. Med</i> . – 2007. – Vol. 357, № 15. – P. 1487-1495.
91.	Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA / O. E. Savenije, R. Granell, D. Caudri // <i>J. Allergy Clin. Immunol</i> . – 2011. – Vol. 127, № 6. – P. 1505-1512.
92.	Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach / P. L. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard [ et al. ] // <i>Eur. Respir. J</i> . – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 1096-1110.
93.	Development and validation of database indexes of asthma severity and control / F. Firoozi, C. Lemièrre, M. F. Beauchesne [et al.] // <i>Thorax</i> . – 2007. – Vol. 62, № 7. – P.581-587.
94.	Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L. B. Bacharier, A. Boner, K. H. Carlsen [ et al. ] // <i>Allergy</i> . – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 5-34.
95.	Dougherty R.H. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype / R. H. Dougherty, J. V. Fahy // <i>Clin. Exp. Allergy</i> . – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 193-202. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03157.x.
96.	Early diagnosis of asthma in young children by using non-invasive biomarkers of airway inflammation and early lung function measurements: study protocol of a case-control study / K. D. van de Kant, E. M. Klaassen, Q. Jobsis [et al.] // <i>BMC Public Health</i> . – 2009. – Vol. 9. – P. 210.
97.	Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II / G. Nagel, G. Büchele, G. Weinmayr // <i>Eur. Respir. J</i> . – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 993-1002.
98.	Effect of IL-1 $\beta$ and TNF- $\alpha$ s IL-13 on bronchial hyperresponsiveness, $\beta$ (2)

	-adrenergic responses and cellularity of bronchial alveolar lavage fluid / M. Horiba, N. Qutna, P. Gendapodi // <i>Auton. Autacoid Pharmacol.</i> – 2011. – Vol. 31, №3-4. – P. 37-49.
99.	Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial / M. S. Kramer, L. Matush, I. Vanilovich // <i>Br. Med. J.</i> – 2007. – Vol. 335, № 7624. – P. 815.
100.	El-Gamal Y.M. Wheezing in infancy / Y. M. El-Gamal, S. S. El-Shereen // <i>World Allergy Organ. J.</i> – 2011. – Vol. 4, № 5. – P. 85-90.
101.	Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life / W. Yao, F. M. Barbé-Tuana, C. J. Llapur [et al.] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 483-488. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.028
102.	Evaluation of chronic cough in children / S. Asilsoy, E. Bayram, H. Agin [et al.] // <i>Chest.</i> – 2008. – Vol. 134, № 6. – P. 1122-1128.
103.	Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report, 2007 / National Asthma Education and Prevention Program // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2007. – Vol. 120, № 5. – P. S94-S138.
104.	Exposure to cat allergen, maternal history of asthma, and wheezing in first 5 years of life / J. Celedon, A. Litonjua, L. Ryan [et al.] // <i>Lancet.</i> – 2002. – Vol. 360, № 9335. – P. 781-782.
105.	FcepsilonRI-dependent gene expression in human mast cells is differentially controlled by T helper type 2 cytokines / J.M.Lora, A.Al-Garawi, M.D. Pickard // <i>J. Allergy Clin. Immun.</i> – 2003. – Vol.112, № 6. – P. 1119-1126.
106.	Fitzgerald J.M. The impact of asthma guidelines / J. M. Fitzgerald, B. S. Quon // <i>Lancet.</i> – 2010. – Vol. 376, № 9743. – P. 751-753.
107.	Frey U. The challenge of managing wheezing in infants / U. Frey, E. von Mutius // <i>N. Engl. J. Med.</i> –2009. –Vol.360, №20. –P.2130-2133.
108.	Friedman N.J. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma / N. J. Friedman, R. S. Zeiger // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2005. – Vol. 115, № 6. – P. 1238-1248.
109.	Gene expression in CD4+ T-cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes / B. Kapitein, M. O. Hoekstra, E. H. Nijhuis // <i>Eur. Respir.J.</i> – 2008. –Vol.32, №5. –P.1203-1212. DOI: 10.1183/09031936.00020108
110.	Gern J. E. Rhinovirus and the initiation of asthma / J. E. Gern // <i>Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2009. – Vol.9, №1. – P.73-78.
111.	Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E. D. Bateman, S. S. Hurd, P. J. Barnes // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008.

	– Vol. 31, № 1. – P. 143-178.
112.	Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger / S. E. Pedersen, S. S. Hurd, R. F. Lemanske, // <i>Pediatr. Pulmonol.</i> – 2011. – Vol. 46, № 1. – P. 1-17.
113.	Guilbert T.W. Role of infection in the development and exacerbation of asthma / T. W. Guilbert, L. C. Denlinger // <i>Expert Rev. Resp. Med.</i> – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 71-83.
114.	Hall I. P. Pharmacogenetics and asthma: false hope or new dawn? / I. P.Hall, I.Sayers // <i>Eur. Respir. J.</i> –2007. – Vol.29, №6. –P.1239-1245.
115.	Hall P. Results of nurse led home visits for children with difficult asthma / P. Hall, M. Bracken, E. Biggart // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. –Vol.32. – P. 803.
116.	Holcomb S.S. Patient education series. Treating cough in children / S. S. Holcomb // <i>Nursing.</i> – 2009. – Vol. 39, № 2. – P. 35.
117.	Holt P.G. Interactions between respiratory tract infection and atopy in the aetiology of asthma / P. G. Holt, P. D. Sly // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 538-545.
118.	Hyper-responsive T-cell cytokine profile in association with development of early childhood wheeze but not eczema at 2 years / P. L. Quah, C. H. [et al.] // <i>Asian. Pac. J. Allergy Immunol.</i> – 2014. – Vol. 32, № 1. – P. 84-92.
119.	Immunology indices in severe bronchial asthma with different levels of disease control in children / M. Smolnikova, S. Smirnova, O. Tyutina [et al.] // <i>European Respiratory Journal.</i> – 2013. Vol. 42, № S57. – P. 171s.
120.	IL-10, TGF-beta, IL-2, IL-12, and IFN-gamma cytokine gene polymorphisms in asthma / M. Movahedi, S. A. Mahdaviani, N. Rezaei [et al.] // <i>J. Asthma.</i> – 2008. – Vol. 45, № 9. – P. 790-794.
121.	IL-18 induction of IgE: dependence on CD4+ T cells, IL-4 and STAT6 / T. Yoshimoto, H. Mizutani, H. Tsutsui [et al.] // <i>Nat. Immunol.</i> – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 132-137.
122.	IL-4-induced priming of human intestinal mast cells for enhanced survival and Th2 cytokine generation is reversible and associated with increased activity of ERK1/2 and c-Fos / A. Lorentz, M. Wilke, G.Sellge [et al.] // <i>J.Immunol.</i> – 2005.– Vol.174, №11. – P.6751-6756
123.	Increased serum IL-10/IL-12 ratio in wheezing infants / L. P. Koopman, H. Savelkoul, I. J. van Bente [et al.] // <i>Pediatr. Allergy. Immunol.</i> – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 112-119.
124.	Interleukin-0 gene promoter region polymorphism is associated with eosinophil count and circulating immunoglobulin E in adult asthma / J. Karjalainen, J. Hulkkonen, M. M. Nieminen [et al.] // <i>Clin. Exp. Allergy.</i> –

	2003. – Vol. 33, № 1. – P.78-83.
125.	Interleukin-10 promoter polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis / W. Nie, Z. Fang, B. Li [et al.] // Cytokine. –2012. - Vol.60, №3. –P.849-855
126.	International study of wheezing in infants: risk factors in affluent and non-affluent countries during the first year of life / L. Garcia-Marcos, J. Mallol, D. Solé // Pediatr. Allergy Immunol. – 2010. - Vol. 21, № 5. – P. 878-888.
127.	Involvement of IL-10 gene promoter polymorphisms in the susceptibility for childhood asthma / K. W. Kim, K. E. Lee, J. Y. Hong [et al.] // Lung. – 2011. – Vol. 189, № 5. – P. 417-423.
128.	Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? / P. Comberiati, S. Tsabouri, G. L. Piacentini [et al.] // Front. Biosci. (Elite Ed). – 2014. - Vol. 6. – P.31-39.
129.	Jaakkola J.J. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma / J. J. Jaakkola, M. Gissler // Am. J. Public. Health. – 2004. – Vol. 94, № 1. – P. 136-140.
130.	Jackson D.J. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma / D. J. Jackson // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 10, № 2. – P. 133-138.
131.	Kappelle L. Severe episodic viral wheeze in preschool children: high risk of asthma at age 5-10 years / L. Kappelle, P. L. Brand // Eur. J. Pediatr. – 2012. – Vol. 171, № 6. – P. 947-954.
132.	Kay A.B. The role of T lymphocytes in asthma / A. B. Kay // Chem. Immunol. Allergy. – 2006. – Vol. 91. – P. 59-75.
133.	Korppi M. Asthma predictive factors in infants with bronchiolitis: asthma risk at 13-20 years of age / M. Korppi // Eur. Resp. J. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 221-222.
134.	Lemanske R.F.Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study / R. F. Jr. Lemanske // Pediatr. Allergy. Immunol. – 2002. – Vol. 13, suppl. 15. – P. 38-43.
135.	Leukocytes from wheezing infants release lower amounts of IL-12 and IFN- $\gamma$ compared to non-wheezing infants / A. Falcai, P. V. Pereira, C. A. Kubo [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2012. – Vol. 47, № 11. – P. 1054-1060.
136.	Liu A.H. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox / A.H.Liu // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 109, № 3. – P. 379-392.
137.	Lødrup Carlsen K.C. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2 / K. C. Lødrup Carlsen // Pediatr. Allergy Immunol. – 2002. – Vol. 13, suppl. 15. – P. 29-31.
138.	Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and

	asthma in children and young adults: a longitudinal study / M. R. Sears, J. M. Greene, A. R. Willan // <i>Lancet</i> . – 2002. – Vol.360, №9337. –P. 901-907.
139.	Low IFN-gamma production in the first year of life as a predictor of wheeze during childhood / D. A. Stern, S. Guerra, M. Halonen [et al.] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2007. – Vol. 120, № 4. – P. 835-841.
140.	Low-normal gestational age as a predictor of asthma at 6 years of age / B. A. Raby, J. C. Celedón, A. A. Litonjua [et al.] // <i>Pediatrics</i> . – 2004. – Vol. 114, № 3. – P. e327-e332.
141.	Martinez F.D. What have we learned from the Tucson Children's Respiratory Study / F. D. Martinez // <i>Paediatr. Respir. Rev.</i> – 2002. – Vol. 3, № 3. – P. 193-197. doi: 10.1016/S1526-0542(02)00188-4.
142.	Martinez F. Wheezing disorders in the preschool child: Pathogenesis and management/F.Martinez, S.Godfrey. –London: Martin Dunitz, 2003.– p.203
143.	Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring / E. Morales, I. Romieu, S. Guerra [ et al. ] // <i>Epidemiology</i> .– 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 64-71.
144.	McGee H.S. TH2 cells in the pathogenesis of airway remodeling: regulatory T cells a plausible panacea for asthma / H. S. McGee, D. K. Agrawal // <i>Immunol. Res.</i> –2006. – Vol. 35, № 3. – P. 219-232.
145.	Mohapatra S.S. Epidemiologic, experimental, and clinical links between respiratory syncytial virus infection and asthma / S. S. Mohapatra, S. Boyapalle // <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> – 2008. – Vol. 21, № 3. – P. 495-504.
146.	Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma / H. Bisgaard, S. Zielen, M. L. Garcia-Garcia [et al.] // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> – 2005. – Vol. 171, № 4. – P. 315-322.
147.	Murphy V.E. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes / V. E. Murphy, V. L. Clifton, P. G. Gibson // <i>Thorax</i> . –2006. –Vol.61, №2. – P.169-176.
148.	Newcomb D.C. Bugs and asthma: a different disease? / D. C. Newcomb, R. S. Peebles // <i>Proc. Am. Thorac. Soc.</i> – 2009. – Vol. 6, № 3. – P. 266-271.
149.	Nielsen K.G. Bronchodilation and bronchoprotection in asthmatic preschool children from formoterol administered by mechanically actuated dry-powder inhaler and spacer / K. G. Nielsen, H. Bisgaard // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> – 2001. –Vol.164, №2. – P.256-259.
150.	Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children / N. Khetsuriani, X. Lu, W. G. Teague [et al.] // <i>Emerg. Infect. Dis.</i> – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 1793-1796.
151.	Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-

	trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze / J. Just, R. Gouvis-Echraghi, R. Couderc [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130, № 1. – P.103-110.
152.	Nystad W. Increased level of bronchial responsiveness in inactive children with asthma / W. Nystad, H. Stigum, K. H. Carlsen // Respir. Med. – 2001. – Vol. 95, № 10. – P. 806-810.
153.	Oddy W.H. Maternal asthma, infant feeding, and the risk of asthma in childhood / W. H. Oddy, J. K. Peat, N. H. de Klerk // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110, № 1. – P. 65-67.
154.	Oh J.W. Respiratory viral infections and early asthma in childhood / J. W. Oh // Allergol. Int. – 2006. – Vol. 55, № 4. – P. 369-372.
155.	Onset and persistence of respiratory/allergic symptoms in preschoolers: new insights from the PARIS birth cohort / F.Rancière, L.Nikasinovic, J.Bousquet//Allergy.–2013.–Vol.68,№9.–P.1158-1167.doi: 10.1111/ 12208
156.	Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing / J. Panickar, M. Lakhanpaul, P. C. Lambert [ et al. ] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360, № 4. – P. 329-338.
157.	Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment / S. T. Weiss, A. A. Litonjua, C.Lange // Pharmacogenomics J. –2006. –Vol.6, №5. –P.311-326.
158.	Patel S.P. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children / S. P. Patel, M. R. Järvelin, M. P. Little // Environ. Health. – 2008. – Vol. 7. – P. 57.
159.	Pattamore P. Wheeze in infants and young children: diagnoses and management options / P. Pattamore // N. Zealand Family Phys. – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 264-270.
160.	Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study / S. Illi, E. von Mutius, S. Lau [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368, № 9537. – P. 763-770.
161.	Perinatal risk factors for wheezing phenotypes in the first 8 years of life / D. Caudri, O. E. Savenije, H. A. Smit [et al. ] // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43, № 12. – P. 1395-1405. doi: 10.1111/cea.12173.
162.	Predicting who will have asthma at school age among preschool children / O. E. Savenije, M. Kerkhof, G. H. Koppelman [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130, № 2. – P. 325-331.
163.	Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis / J. V. Been, M. J. Lugtenberg, E. Smets // PLoS Med. – 2014. – Vol.11, №1.– P. e1001596. doi: 10.1371/journal.pmed.1001596
164.	Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention

	of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis / M. B. Azad, J. G. Coneys, A. L. Kozyrskyj [et al.] // <i>BMJ</i> . – 2013. – Vol. 347. – P. f6471. doi: 10.1136/bmj.f6471.
165.	Relationship between past airway pathology and current lung function in preschool wheezers / S. Sonnappa, C. M. Bastardo, S. Saglani // <i>Eur. Respir. J.</i> - 2011. – Vol. 38, № 6. – P.1431-1436.
166.	Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study / J. H. Lee, T. Haselkorn, L. Borish // <i>Chest</i> . – 2007. – Vol. 132, № 6. – P. 1882-1889.
167.	Risk factors associated with wheezing in infants / L. S. Moraes, O. A. Takano, J. Mallol [et al.] // <i>J. Pediatr. (Rio J)</i> . – 2013. – Vol. 89, № 6. – P.559-566. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.04.004.
168.	Risk of physician-diagnosed asthma in the first 6 years of life / N. Dik, R. B. Tate, J. Manfreda // <i>Chest</i> . – 2004. – Vol. 126, № 4. – P. 1147-1153.
169.	Robinson D.S. The role of the T cell in asthma / D. S. Robinson // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2010. – Vol. 126, № 6. – P. 1081-1091.
170.	Robroeks C. Prediction of asthma exacerbations in children by FeNO and non-invasive inflammatory markers in exhaled breath condensate / C. Robroeks, Q.Jobsis, R.Braekers // <i>Eur. Respir. J.</i> –2008. – Vol. 32. – P. 694.
171.	Secondary prevention of asthma by the use of inhaled Fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study / C. S. Murray, A. Woodcock, S. J. Langley [et al.] // <i>Lancet</i> . – 2006. – Vol. 368, № 9537. – P. 754-762.
172.	Severe childhood asthma: a common international approach? / A. Bush, G. Hedlin, K. Carlsen // <i>Lancet</i> . – 2008. – Vol. 372, № 9643. – P. 1019-1021.
173.	Shaker O.G. Impact of single nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- $\alpha$ gene 308G/A in Egyptian asthmatic children and wheezing infants / O. G. Shaker, N. A. Sadik, N. A. El-Hamid // <i>Hum. Immunol.</i> – 2013. – Vol. 74, № 6. – P. 796-802. doi: 10.1016/j.humimm.2013.01.004.
174.	Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomised controlled trial / C. F. Robertson, D. Price, R. Henry [et al.] // <i>Am. J. Respir. Crit. Car</i> 2013. – Vol. 98, № 3. – P. 665-679.
175.	Short-term impact of a randomized multifaceted intervention for wheezing infants in low-income families / M. D. Klinnert, A. H. Liu, M. R. Pearson [et al.] // <i>Arch. Pediatr. Adolescent. Med.</i> – 2005. – Vol.159, №1. – P.75-82.
176.	Sly P.D. Do early-life viral infections cause asthma / P. D. Sly, M. Kusel , P.G.Holt // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> –2010. –Vol.125, №6. –P.1202-1205.
177.	Smirnova S. Immune response and polymorphism of the cytokine genes

	(IL4, IL10 and IL2, TNFa) in atopic bronchial asthma in Russian children // <i>Allergy</i> . – 2014. Vol. 69. - № 599. – P. 227.
178.	Smirnova S.V. Concentration of IL-2, IL-4, IL-8 and TNF-In blood serum and sputum in bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease / S. V. Smirnova, S. G. Kadricheva, N. N. Filonova // <i>European Respiratory Journal</i> . – 2009. – V. 34, № S53. – P2131 367
179.	Snijders D. Inflammatory mediators in the BAL of children in relation to asthma and atopy / D. Snijders, P. Dalla Via, E. Michelin // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. – Vol. 32. – P. 52.
180.	Stocks J. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary diseases / J. Stocks, S. Sonnappa // <i>Ther. Adv. Respir. Dis.</i> – 2013. – Vol. 7, № 3. – P.161-73. doi: 10.1177/1753465813479428.
181.	Suppression of allergic airway inflammation by helminth-induced regulatory T-cells / M. Wilson, M. Taylor, A. Balic [et al.] // <i>J. Exp. Med.</i> – 2005. – Vol. 202, № 9. – P. 1199-1212.
182.	Tantisira K. The pharmacogenetics of asthma treatment / K. Tantisira, S. Weiss // <i>Curr. Allergy Asthma Rep.</i> – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 10-17.
183.	Taussig L.M. Tucson children's respiratory study: 1980 to present / L. M. Taussig, A. L. Wright, C. J. Holberg [et al. ] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2003. – Vol. 111, № 4. – P. 661-675.
184.	The effects of respiratory infections, atopy, and breastfeeding on childhood asthma / W. H. Oddy, N. H. de Klerk, P. D. Sly [et al.] // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2002. – Vol. 19, № 5. – P. 899-905.
185.	The national asthma campaign manchester asthma and allergy study / A. Custovic, B. M. Simpson, C. S. Murray [et al.] // <i>Pediatr. Allergy Immunol.</i> – 2002. – Vol. 13, suppl. 15. – P. 32-37.
186.	The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood / S. Illi, E. von Mutius, S. Lau [et al.] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2001. – Vol. 108, № 5. – P. 709-714.
187.	The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results / B. Brunekreef, J. Smit, J. de Jongste [et al.] // <i>Pediatr. Allergy Immunol.</i> – 2002. – Vol.13, suppl. 15. – P. 55-60.
188.	The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis and emphysema / S. Guerra, D. L. Sherrill, A. Bobadilla [et al.] // <i>Chest.</i> – 2002. – Vol. 122, № 4. – P. 1256-1263.
189.	The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes / M. Schatz, M. P. Dombrowski, R. Wise [et al.] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2004. – Vol. 113, № 6. – P. 1040-1045.

190.	Transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma / M. Kabesch, C.Hoefler, D.Carr // <i>Thorax</i> . – 2004. – Vol. 59, № 7. – P. 569-573.
191.	Transient early wheeze and lung function in early childhood associated with chronic obstructive pulmonary disease genes / M. Kerkhof, H. M. Boezen, R. Granell [ et al. ] // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 68-76. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.004.
192.	Trenga C.A. Dietary antioxidants and ozone-induced bronchial hyperresponsiveness in adults with asthma / C. A. Trenga, J. Q. Koenig, P. V. Williams // <i>Arch. Environ. Health</i> . – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 242-249.
193.	Variation in childhood asthma among former preterm infants / J. Grischkan, A.Storfer-Isser, C.L.Rosen // <i>J. Pediatr.</i> – 2004. – Vol.144, №3. –P.321-326
194.	Von Hertzen L.C. Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system: possible implications for the development of asthma and atopy// <i>J.Allergy Clin.Immun.</i> –2002.–Vol.109,№6.–P.923-928
195.	Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma / E. von Mutius // <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> – 2002. – Vol.109, № 6. – P. 525-532.
196.	Warner J.O. The early life origins of asthma and related allergic disorders / J. O. Warner // <i>Arch. Dis. Child</i> . – 2004. – Vol. 89, № 2. – P. 97-102.
197.	Weiss L.N. The diagnosis of wheezing in children / L. N. Weiss // <i>Am. Fam. Physician</i> . – 2008. – Vol. 77, № 8. – P. 1109-1114.
198.	What can we learn about asthma and allergy from the follow-up of the RHINE and the ECRHS studies? / E. Omenaas, C. Svanes, C. Janson [et al.] // <i>Clin. Respir. J.</i> – 2008. – № 2, suppl. 1. – P. 45-52.
199.	What defines airflow obstruction in asthma? / I. Cerveri, A. G. Corsico, S. Accordini [et al.] // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2009. – Vol. 34, № 3. – P. 568-573.
200.	Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence / P.M.Matricardi, S.Illi, C.Gruber // <i>Eur. Respir. J.</i> – 2008. – Vol. 32, № 3. – P. 585-592. doi: 10.1183/09031936.00066307.
201.	Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children / D. J. Jackson, R. E. Gangnon, M. D. Evans [et al.] // <i>Am. J. Respir. Crit. Care Med.</i> – 2008. – Vol. 178, № 1. – P. 667-672.
202.	Wills-Karp M. Understanding the origin of asthma and its relationship to breastfeeding / M. Wills-Karp, D. Brandt, A. L. Morrow // <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> – 2004. – Vol. 554. – P. 171-191.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БА – Бронхиальная астма

БОС - бронхообструктивный синдром

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВПР - врожденные пороки развития

ГИЭ – гипоксии-ишемическая энцефалопатия

ЛГД – лимфатико-гипопластический диатез

ОБ – острый бронхит

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРИ – острая респираторная инфекция

ООБ – острый обструктивный бронхит

ВПН – внебольничная пневмония

СФРНЦЭМП – Самаркандский филиал Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких