

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ
ИМУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи

ЧУВИРОВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА

Аллергическая сенсibilизация и дифференцированный подход
к ведению детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита

3.2.7. Иммунология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Ярцев Михаил Николаевич

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Повторные эпизоды острого обструктивного ларинготрахеита с позиции современной медицины	14
1.2. Применение бактериальных лизатов в педиатрии.....	24
1.3. Применение антилейкотриеновых препаратов при аллергических заболеваниях.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Общая характеристика больных.....	39
2.2. Программа и этапы обследования больных.....	45
2.3. Лечение больных.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	53
3.1. Клинико-иммунологическая характеристика детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита и респираторных инфекций.....	53
3.2. Клинико-аллергологическая характеристика детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита и респираторных инфекций.....	60
3.3. Антилейкотриеновые препараты в комплексном лечении детей с нтермиттирующим аллергическим ринитом, повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита и респираторных инфекций	67
3.4. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на клинико-иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями.....	75
3.5. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита.....	83
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	89
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CD4⁺-клетки – Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся, как хелперы и индукторы

CD3⁺-клетки – зрелые Т-лимфоциты

CD8⁺-клетки – Т-лимфоциты, функционально характеризующиеся, как цитотоксические и супрессорные клетки

ИРИ – иммунорегуляторный индекс

CD16⁺-клетки – естественные киллеры

CD19⁺-клетки - В-лимфоциты

ЕК-клетки – естественные киллеры

TLR2; TLR4 – толл-подобные рецепторы

°C – градусы по шкале Цельсия

ИФН-α – интерферон-альфа

ИФН-γ - интерферон-гамма

ИФН – интерферон

ЧБД – часто болеющие дети

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ЛТ - ларинготрахеит

ООЛТ – острый обструктивный ларинготрахеит

АЗ – аллергическое заболевание

ИАР – интермиттирующий аллергический ринит

ПАР – персистирующий аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность с респираторными вирусными инфекциями у часто болеющих детей, развитие острого обструктивного ларингита/ларинготрахеита (ООЛТ) (МКБ 10 – J05.0) – актуальная междисциплинарная проблема педиатрии, оториноларингологии, аллергологии и иммунологии. Присоединение стеноза гортани при ООЛТ и другие осложнения у детей могут принимать жизнеугрожающее течение, что требует оказания скорой и неотложной помощи. Острый обструктивный ларингит/ларинготрахеит (ООЛТ) с присоединением стеноза опасен, чаще встречается у детей возраста 1-3-х лет, ведущая роль в его развитии принадлежит анатомо-физиологическим особенностям респираторного тракта ребенка, вирусам (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации), способствующим формированию воспаления в подскладочном отделе гортани, что сопровождается «лающим» кашлем и стенотическим дыханием (Царькова С.А., 2013; Царькова С.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Когут Т.А., 2013; Wall S.R., 2000; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010; Bijornson C.L., 2013). Повторная обструкция верхних дыхательных путей встречается у 20-40% детей. У большинства детей эпизоды повторного ООЛТ заканчиваются до 7-летнего возраста (Fitzgerald D.A., 2003; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005). Ларингит может сочетаться с трахеитом и бронхитом с обструктивным компонентом, развитием БА (Schultz A., 2012). Риск формирования БА выше при сочетании повышенного уровня IgE, сенсibilизации к пищевым, ингаляционным, бытовым аллергенам, при наличии сопутствующих заболеваний, таких как интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит, атопический дерматит, а также аллергических заболеваний в семье, особенно со стороны матери (Cevhertas L., 2020; Геппе Н.А., 2015; Stevenson S., 2003).

В ряде исследований показано, что у детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями (рино-синцитиальный вирус и другие) сопровождается повышением уровня лейкотриенов, который коррелирует с выраженностью кашля и обструкции. У детей с респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией и развитием тяжелой БА наблюдается повышение экспрессии TLR3 генов, секреции ИФН- γ , ИЛ-13, ИЛ-6. Блокирование TLR3 приводит к снижению пролиферации эпителиальных клеток и клинических проявлений (Andersson С.К., 2020). Механизмы формирования ООЛТ без клиники стеноза гортани изучены недостаточно (Царькова С.А., 2013; Царькова С.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Когут Т.А., 2013; Jartti Т., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010; Sasidaran К., 2011). ООЛТ без симптомов стеноза гортани соответствует ООЛТ I степени (компенсированная), но риск развития стеноза гортани при респираторных инфекциях сохраняется (Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020 г.; Оториноларингология, 2022 г.). Острый ларинготрахеит может сопровождать ОРВИ. Ларинготрахеиту свойственны грубый кашель, осиплость голоса, связанные с отеком слизистых, дыхательной недостаточности нет, риск присоединения стеноза остается. ОРВИ могут сопровождаться следующими нозологическими формами, утяжеляющими клиническое течение: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит. Симптомы ОРВИ могут длиться в среднем до 10-14 дней (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016, 2017-2021; Клинические рекомендации. Острый ларингит. 2020).

В представленном исследовании при отборе детей с повторными эпизодами ООЛТ использована МКБ–10 и классификация (Царькова С.А., 2003; Царькова С.А., 2015). При повторных ООЛТ по данным литературы

высок риск развития БА (Settipane R.J., 1994). Эту взаимосвязь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей объясняют концепцией единства дыхательных путей. Постоянно персистирующее воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей на фоне респираторной аллергии приводит к последовательному развитию аллергических заболеваний в различные возрастные периоды (Cevhertas L., 2020; Геппе Н.А., 2015; Stevenson S., 2003).

Заболеваемости и хронизации инфекций респираторного тракта у детей способствуют анатомо-физиологические особенности, этапы возрастной дифференцировки иммунной системы и различные факторы, тропные к иммунной системе, включая экологическую обстановку, нарушения местного иммунитета, сенсибилизацию к бактериальным аллергенам и повышение частоты аллергических заболеваний (Чувиров Д. Г., 2000; Маркова Т.П., 2014; Зайцева О.В., 2016; Foister J., 1996; Stein R.T, 1999; Jartti T., 2004; Andersson C.K., 2020).

Недостаточно изучены и разработаны методы профилактики повторных ОРВИ и ООЛТ, нет результатов длительного наблюдения детей с повторными ООЛТ без стеноза гортани. Недостаточно данных о риске развития БА и возможностях профилактики АЗ у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. Принимая во внимание высокую частоту повторного ООЛТ в детской практике, вероятность жизнеугрожающих состояний в острый период и отсутствие единых представлений о патогенезе, мы провели исследования по изучению иммунопатогенеза, исходов и коморбидности ООЛТ с другими заболеваниями.

Степень разработанности темы

Повторные эпизоды острого ларинготрахеита – актуальная междисциплинарная проблема. В последние годы проведен ряд исследований патогенеза, иммунопатогенеза ООЛТ (ложного крупа) и разработаны стандарты лечения (Клинические рекомендации союза педиатров России. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у

детей. 2016; Клинические рекомендации. Острый ларингит. 2020 г.). ОЛТ включен в структуру ОРВИ и указывает на более тяжелое течение вирусной инфекции (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 2019). Выраженность и тяжесть клинических симптомов, развитие стеноза гортани и осложнений требуют госпитализации и неотложной помощи (Царькова С.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Бирс М.Х., 2011; Чучалин А.Г., 2007). В этиологии повторного ООЛТ принимают участие вирусы (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные ассоциации), микробно-вирусные ассоциации, способствующие формированию воспаления, в основном в подскладочном отделе гортани (Царькова С.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Савенкова М.С., 2008; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010). Исследование иммунопатогенеза указывает на присутствие при ООЛТ со стенозом гортани аллергического компонента, что подтверждено повышением общего IgE, уровня ИЛ-4 (Кладова О.В., 2004; Харламова Ф.С., 2003). Авторы не диагностировали аллергических заболеваний (АЗ) и не проводили мониторинг пациентов для изучения последствий повторного ООЛТ. В доступной литературе мы таких данных не нашли.

В ряде исследований показано, что у детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями (рино-синцитиальный вирус и другие) сопровождается повышением уровня лейкотриенов, который коррелирует с выраженностью кашля и обструкции (Martinez F.D., 1995; Volovitz B., 1988; Smith O.O., 2000; vanShaik S.M., 1999). В доступной литературе мы не нашли исследований о назначении монтелукаста в комплексном лечении детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и АЗ. Одними из показаний для назначения монтелукаста по инструкции являются дневные и ночные симптомы АР (ПАР и ИАР), профилактика бронхообструкции при БА.

Мы наблюдали детей, перенесших ООЛТ I и II степени тяжести, получавших лечение у ЛОР-врача и педиатра. Дальнейшее наблюдение показало, что у детей присоединились повторные ОРВИ и ООЛТ без стеноза гортани. У части детей диагностированы АЗ. Впервые получены данные о мониторинге детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и проведении расширенного клинико-аллергологического обследования, разработке четких критериев гетерогенности заболевания, выделения детей с АЗ и аллергическим воспалением для проведения лечения, предупреждающего развитие БА. В опубликованных литературных источниках таких данных мы не нашли.

У части детей с повторным ООЛТ и ОРВИ по нашим данным наблюдаются обострения ЛОР-патологии (аденоидиты, хронический тонзиллофарингит, хронический риносинусит, отит и др.). Известна эффективность бактериальных лизатов при хронических заболеваниях ЛОР-органов. Нами был выбран бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), в состав которого входят лизаты микроорганизмов, наиболее часто высеваемых при инфекциях респираторного тракта (Чувиров Д. Г., 2000; Маркова Т.П., 2014; Заплатников А.Л., 2023).

Недостаточно изучены причины формирования повторного ООЛТ и ОРВИ у детей и особенности иммунной системы. Необходимо изучение иммунопатогенеза с применением современных методов аллерго- и иммунодиагностики. Наше исследование включает мониторинг детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, изучение клинических фенотипов и разработку алгоритма лечения. Наибольшую значимость и актуальность представляет изучение триггерных факторов, особенностей иммунной системы у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ, формированием БА и возможностей ее профилактики.

Цель исследования

Разработка дифференцированного подхода в иммунодиагностике и терапии у детей с повторными эпизодами острого обструктивного

ларинготрахеита.

Задачи исследования`

1. Изучить иммунопатогенез и клинико-иммунологические особенности (уровень IgA, IgG, IgM, ИФН- γ , ИФН- α в крови, CD3⁺CD16⁺-TLR2⁺CD14⁺-, TLR4⁺CD14⁺-, CD119⁺CD14⁺-клетки), микробиоту слизистой ротоглотки у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.
2. Изучить спектр причинно-значимых аллергенов, общий и специфические IgE, показатели функции внешнего дыхания и частоту АЗ у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.
3. Изучить данные семейного анамнеза и частоту АЗ у близких родственников детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.
4. Изучить клиническую эффективность и безопасность лечения детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР с включением монтелукаста в сравнении с группой, не получавшей монтелукаст.
5. Изучить клиническую эффективность и безопасность лечения детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями с включением Бронхо-ваксома и в группе сравнения.
6. Разработать анкету-опросник и алгоритм оптимизации дифференциальной диагностики и лечения детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании впервые доказана перспективность использования результатов углубленного клинического, функционального, аллергологического и иммунологического обследования, включая микробиоту слизистой ротоглотки, показатели функции внешнего дыхания, синтез ИФН- γ , ИФН- α , содержание CD3⁺CD16⁺-, TLR2⁺CD14⁺-, TLR4⁺CD14⁺-, CD119⁺CD14⁺-клеток у детей с повторными ООЛТ и ОРВИ.

Впервые для характеристики иммунной системы детей с повторным ООЛТ предложены показатели, подтверждающие дисрегуляцию

врожденного иммунитета, связанную с повышением экспрессии на CD14⁺-клетках TLR2 у 60-66% и TLR4 у 65–70% детей разного возраста; снижение синтеза ИФН- γ .

Впервые изучена роль аллергической сенсibilизации, повышения уровня IgE и аллергического воспаления у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, полученные результаты использованы для разработки способа профилактики БА и получен патент на изобретение.

Впервые предложен дифференцированный подход к ведению пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ в сочетании с ИАР с назначением монтелукаста, а у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в сочетании с хроническими ЛОР-заболеваниями — с назначением Бронхо-ваксома, рекомендовано наблюдение пациентов у аллерголога-иммунолога.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в расширении знаний об иммунопатогенезе повторных эпизодов ООЛТ и ОРВИ. У 50% обследованных пациентов выявлена аллергическая сенсibilизация и АЗ. У остальных детей в патогенезе повторного ООЛТ участвуют частые ОРВИ и вирусы.

Впервые изучена роль показателей врожденного иммунитета при рецидивирующем воспалении слизистых с выявлением дисрегуляции, повышением экспрессии TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках, снижением синтеза ИФН- γ , что указывает на возможность нарушения процесса передачи сигнала в клетке (сигналинга) у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Полученные результаты полезны для дальнейшего изучения диагностических маркеров как врожденного, так и системного иммунитета при повторном ООЛТ в сочетании с ОРВИ и АЗ или с хроническими ЛОР-заболеваниями, а также для изучения иммунитета при различных патологических состояниях.

Практическая значимость результатов исследования определяется полученными новыми данными по патогенезу повторных эпизодов ООЛТ и ОРВИ, подтверждающими значение рецидивирующего воспаления, аллергической сенсibilизации, особенностей микробиоты слизистых, дисрегуляции в иммунной системе.

Определено и доказано, что диагностика аллергической сенсibilизации, общего и специфических сывороточных IgE, консультация аллерголога-иммунолога необходимы для выбора эффективной тактики лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. Мониторинг в течение 3 лет и лечение по стандартам выявили у 50% детей сочетание частых ОРВИ, повторных эпизодов ООЛТ и бронхита с обструктивным компонентом. У 25% детей диагностирована БА.

Создана методика дифференцированного подхода к ведению детей с повторными ООЛТ в сочетании с ОРВИ: при сопутствующих АЗ при назначении монтелукаста снижается частота развития БА; при сопутствующих хронических ЛОР-заболеваниях назначение бактериального лизата (Бронхо-ваксом) уменьшает дисрегуляцию врожденного иммунитета, снижается число обострений хронического тонзиллофарингита, хронического риносинусита, отита, потребность в антибиотиках, частота ОРВИ.

Представлена анкета-опросник для родителей, которая акцентирует внимание педиатра на необходимости проведения комплекса мероприятий по диагностике и профилактике БА, совместном ведении пациентов с повторным ООЛТ и ОРВИ с аллергологом-иммунологом.

Результаты исследования могут быть использованы в системе постдипломного обучения врачей аллергологов-иммунологов по теме ведения детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Внедрение в практику

Результаты включены в материалы лекций и практических занятий для врачей ординаторов и врачей-аллергологов-иммунологов на кафедре

клинической иммунологии и аллергологии, кафедре иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования ФГБУ Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской техники и медицинских технологий ФМБА России.

Публикации по теме диссертации

Соискатель имеет 15 печатных работ, общим объемом 155 страниц, включая 3 статьи в изданиях, рецензируемых в базе SCOPUS, 5 статей в научных журналах, которые включены в перечень рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций («Аллергология и иммунология в педиатрии», «Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского», «Российский аллергологический журнал», «Эффективная фармакотерапия»), 3 статьи в периодической научной печати, главу в монографии, 2 публикации в материалах международных конгрессов; получен патент (№2757845 (заявка №2020123084)) «Способ профилактики бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями». Чувирова А.Г. — «победитель в постерной секции Международной олимпиады по аллергологии и иммунологии для студентов и молодых ученых до 33 лет» (Москва, 18-21 октября 2018 г.).

Апробация диссертации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены:

на Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы», 30.05–02.06.2016 г., Казань (Россия);

на XX Форуме "Национальные дни лабораторной медицины России – 2016", 15–17 сентября 2016 г., Москва (Россия);

на V Всероссийской конференции по детской аллергологии и иммунологии для практикующих врачей, 18–19 ноября 2016 г., Москва (Россия);

на конгрессе детских инфекционистов России, 8–10 декабря 2016 г., Москва (Россия);

на межрегиональном форуме «Клиническая аллергология и иммунология – междисциплинарные проблемы», 22–24 марта 2017 г., Москва (Россия);

на VI Всероссийском конгрессе по детской аллергологии и иммунологии, 24–25 ноября 2017 г., Москва (Россия);

на Всероссийской конференции «Клиническая иммунология и аллергология – практическому здравоохранению», 27–28 февраля 2018 г., Москва (Россия);

на Национальной конференции «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарная проблема» 26.02–01.03.2019 г., Москва (Россия);

на Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии с международным участием, 22–24 мая 2019 г., Москва (Россия);

на Междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии 24–27 июня 2020 г., Москва (Россия).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела материалов и методов, собственных результатов и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 163 источников, в том числе 84 отечественных и 79 зарубежных. Работа содержит 27 таблиц, иллюстрирована 5 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Повторные эпизоды острого обструктивного ларинготрахеита с позиции современной медицины.

На сегодняшний день изучение патогенеза повторного ООЛТ и ОРВИ у детей сохраняет свою актуальность, это междисциплинарная проблема, однако единые векторы в подходах к ведению пациентов не сформированы. Не смотря на разработку профилактических и лечебных мероприятий, повторный ООЛТ занимает прочную позицию по частоте ежегодных случаев у детей преимущественно раннего и дошкольного возраста во всём мире. Часто ООЛТ осложняет течение ОРВИ, однако при повторных эпизодах ООЛТ необходимо учитывать роль других факторов, в частности аллергической сенсibilизации. Риск развития жизнеугрожающих осложнений в виде стеноза гортани, бронхообструктивного синдрома, бронхопневмонии обуславливает показания для стационарного лечения с учетом медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи.

Острый обструктивный ларинготрахеит и ларингит – актуальная междисциплинарная проблема педиатрии, оториноларингологии, аллергологии и иммунологии. В МКБ–10 представлен диагноз ООЛТ, «острый обструктивный ларингит» J05.0 (Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2016; Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020).

В литературе встречаются диагнозы - острый ларинготрахеит (ОЛТ), повторный или «рецидивирующий» ларинготрахеит (Учайкин В.Ф., 1999; Учайкин В.Ф., 2001). По проблеме ООЛТ опубликованы результаты исследований (Рывкин А.И., 2001; Кладова О.В., 2004). В зарубежной литературе «синдром крупа» упоминают, как ларингит (Feinman R., 1987; Litmanovitch M., 1990; Fitzgerald D.A., 2003, Bijornson C.L., 2013), также можно встретить названия laryngotracheitis и laryngotracheobronchitis, что

указывает на вовлечение в процесс трахеи и бронхов (Martinez F.D., 1995; Jartti T., 2004.; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010; Sasidaran K., 2011). На практике используют термин «стенозирующий ларинготрахеит». В 50-х годах XX века синдром крупа был описан при дифтерии у детей. Название «круп» происходит от английского глагола «каркать» или «хрипло кричать», термин «ложный круп» указывает на противопоставление истинному крупу, когда под голосовыми складками имеются фибриновые пленки, т.е. при дифтерии гортани. В МКБ-10 также представлены диагнозы: острый ларингит J04.0; острый обструктивный ларингит J04.0; острый ларинготрахеит J04.2; стеноз гортани J38.5.

Ложный круп (laryngitis subchordalis, false croup) – ООЛТ с преимущественной локализацией процесса в подскладочном отделе гортани. Наблюдается у детей обычно в возрасте до 5-7 лет, что связано с особенностями строения подголосового пространства: рыхлая клетчатка под голосовыми складками у маленьких детей сильно развита и легко реагирует на раздражение инфекционным агентом. Развитию стеноза способствует узость гортани у детей, лабильность нервных и сосудистых рефлексов, подвижность гортанных хрящей, рыхлый и вытянутый надгортанник у детей в возрасте от 1 года до 5 лет. Пластинки щитовидного хряща сходятся под прямым углом (у взрослых он острый), голосовые связки непропорционально короткие, до 7 лет - глубина гортани превышает ее ширину. Площадь рыхлой соединительной ткани в подскладочном пространстве больше у детей раннего возраста, что повышает риски выраженности отека слизистой гортани (Байтяков В.В., 1970; Кладова О.В., 2004; Пальчун В.Т., 2011; Stick S., 2000; Young S., 2001; Lowe L.A., 2005).

Отек слизистой на 1 мм. повышает сопротивление потоку воздуха в трахее на 50%. У детей раннего возраста отмечаются особенности строения диафрагмы, недостаточная ригидность костного каркаса грудной

клетки, что способствует втяжению межреберных промежутков и других отделов при повышении сопротивления в респираторном тракте.

Таблица 1. Симптомы острого ларингита в зависимости от тяжести заболевания (Чучалин А.Г., 2007; Rajaraks S., 2010; Бирс Марк Х., 2011).

Степень тяжести ларингита	Симптомы
I степень (компенсированная стадия)	- затруднение дыхания на вдохе, втяжение яремной ямки усиливается при беспокойстве или физической нагрузке - цианоза нет - гипоксемии нет или она незначительна ($PaO_2 > 70$ мм. рт.ст.) - гиперкапнии нет - продолжительность стеноза от нескольких часов до 1–2 суток
II степень (субкомпенсированный стеноз, стадия неполной компенсации)	- дыхание шумное, с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры - беспокойство - периоральный цианоз - гипоксемия ($PaO_2 < 70$ мм. рт.ст.) - гиперкапнии нет - явления стеноза гортани сохраняются до 3–4 дней
III степень (стадия декомпенсации)	- дыхание шумное, с резким втяжением всех уступчивых мест грудной клетки, западанием нижнего конца грудины - ослабление дыхательных шумов в легких - парадоксальный пульс - цианоз губ, акроцианоз - выраженное беспокойство - гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм. рт.ст.) - гиперкапния ($PaCO_2 > 45$ мм. рт.ст.) - комбинированный или только респираторный ацидоз
IV степень (асфиксия, терминальная стадия)	- выраженные признаки дыхательной недостаточности - дыхание поверхностное, с нарушением ритма - общий цианоз - явления капилляростаза - снижение температуры тела до нормальных или субнормальных значений - дыхание в легких едва прослушивается - тенденция к брадикардии - кома - гипоксемия ($PaO_2 < 50$ мм. рт.ст.) - гиперкапния ($PaCO_2 > 70$ мм. рт.ст.)

Нужно отметить слияние рефлексогенных зон, недостаточную дифференцировку нервного аппарата и рецепторов на слизистой подскладочного пространства, что способствует развитию длительного

спазма голосовой щели и стенозу гортани (Ключников С.О., 2002; Кладова О.В, 2004; Lindemann H., 1993).

При ООЛТ в течение 1–2 дней развиваются: осиплость голоса; лающий кашель; стридорозное дыхание - втяжение уступчивых мест грудной клетки, затруднение на вдохе, требующее участия дополнительной мускулатуры в акте дыхания, звонкие свистящие шумы в фазу вдоха. Симптомы ООЛТ в зависимости от тяжести и развития стеноза гортани представлены в таблице 1. Выраженность симптомов и степень дыхательной недостаточности указывают на необходимость оказания скорой и неотложной помощи (Чучалин А.Г., 2007; Rajaraksa S., 2010; Бирс Марк Х., 2011).

Основные принципы лечения ООЛТ включают (Чучалин А.Г., 2007; Rajaraksa S., 2010; Бирс Марк Х., 2011; Геппе Н.А., 2015; Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020):

1. глюкокортикостероиды – будесонид, применяемый в виде ингаляции через небулайзер, в дозировке 0,5–2 мг. на ингаляцию, дексаметазон или преднизолон, вводимые системно (в/м, в/в). Для нетяжелых пациентов возможен пероральный прием (дексаметазон 0,15 мг/кг; преднизолон 1,0 мг/кг). При тяжелых декомпенсированных формах стеноза гортани дексаметазон вводят внутривенно в дозе от 0,15 до 0,6 мг/кг в зависимости от тяжести стеноза 3–4 раза в сутки. Продолжительность терапии определяется динамикой состояния больного и степенью тяжести обструктивного синдрома.
2. при тяжелом крупе или отсутствии кортикостероидов возможны ингаляции рацемического адреналина – 4 мл. стандартного раствора (1:1000), не разводя, вместе с 100% кислородом (при наличии). Улучшение наступает через 10–30 минут. При отсутствии эффекта процедуру повторяют через 1–2 часа.
3. оксигенотерапию – при снижении сатурации крови кислородом ниже 92%. Проводится в кислородных палатках 100% кислородом при

максимальной увлажненности теплого воздуха. Не рекомендуется применение носовых канюль или не увлажненного кислорода.

У большинства детей эпизоды ООЛТ заканчиваются до 7-летнего возраста без формирования БА (Геппе Н.А., 2015; Martinez F.D., 1995; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010). Характерный симптомокомплекс заболевания на вторые, третьи сутки от начала вирусной инфекции включает осиплость голоса, малопродуктивный кашель, сочетается с катаральными явлениями, а также интоксикацией. Анатомическое единство структуры верхних и нижних дыхательных путей обуславливает возможности распространения воспаления с вовлечением отделов глотки, а также трахеи и бронхов. Развитие воспаления, персистенция вирусной и бактериальной инфекции, возрастные и индивидуальные особенности иммунной системы способствуют формированию рецидивирующего ларинготрахеита (более 3-х эпизодов в год), развитию в дальнейшем БА (Учайкин В.Ф., 1999; Учайкин В.Ф., 2001; Кладова О.В., 2004; Геппе Н.А., 2013; Геппе Н.А., 2015; Царькова С.А., 2015; Martinez F.D., 1995; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010).

При постановке диагноза необходимо проведение дифференциальной диагностики с рядом заболеваний (Чучалин А.Г., 2007; Rajapaksa S., 2010; Бирс Марк Х., 2011):

1. инородное тело в респираторном тракте;
2. бактериальный трахеит (трахеобронхит);
3. дифтерия;
4. эпиглоттит;
5. вдыхание пароведких веществ и дыма;
6. переломы гортани;
7. ларингомалация;
8. корь;
9. инфекция вирусом Эпштейн-Барр (инфекционный мононуклеоз);

10. паратонзиллярный абсцесс;
11. заглоточный абсцесс;
12. новообразования средостения (лимфома);
13. ангионевротический отек.

В ряде случаев при «синдроме ложного крупа» необходимо проводить дифференциальную диагностику с гастроэзофагеальным рефлюксом (Burton D.M., 1992; Yellon R.F., 2000; Arslan Z., 2009), эпиглоттитом, острым трахеитом (Farmer T.L., 2001; Stroud R.H., 2001; Bijornson C.L., 2013). Описаны случаи «синдрома крупа» у детей старше 7 лет, что может быть связано с наличием анатомических изменений гортани из-за дефектов развития (Кладова О.В., 2004). Ряд авторов указывает на возможную роль аллергического воспаления и гиперреактивности верхних дыхательных путей (Litmanovitch M., 1990; Marx A., 1997; Kaditis A.G., 1998; Yellon R.F., 2000; Arslan Z., 2009), факторов внешней среды (Кладова О.В., 2004) и наследственной предрасположенности (Reishaus E., 1993; Rihs H.P., 2000), однако патогенез и механизмы развития повторных эпизодов ларингита, ларинготрахеита, формирования БА изучены недостаточно.

Показано, что острый ларингит и ларинготрахеит возникает в начальном периоде ОРВИ, клинические проявления связаны с непосредственным действием вирусов (грипп, парагрипп и другие) и/или бактериальных патогенов, тропных к эпителиальным клеткам слизистых респираторного тракта (Жога В.Д., 1970; Martinez F.D., 1995; Chmielik M., 1997; Karpov V.V., 2000). При развитии ларингита, ларинготрахеита в 45% определяют вирусно-бактериальные ассоциации, вирусы – 20%, *Mycoplasma pneumoniae* – 15%, *Chlamydia pneumoniae* – 7%, грибы (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) – 6% случаев. Среди вирусов в 13,6% определены аденовирусы, гриппа – 18,6%, парагриппа – 45%, RS-вирус – в 3% случаях (Учайкин В.Ф., 1997; Учайкин В.Ф., 1998; Учайкин В.Ф., 2001; Кладова О.В., 2004; Колосова Н.Г., 2013).

Повторный ООЛТ может не сопровождаться стенозом гортани и практически в 50% случаев является осложнением течения ОРВИ. ОРВИ могут сопровождаться следующими нозологическими формами: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 2019). Эпидемиологическая распространённость ОРВИ у детей высока, достигает 60% среди регистрируемых инфекционных заболеваний (Бондаренко А.Л., 2010). Многообразие вирусов, вызывающих ОРВИ и поражающих органы дыхания, их антигенная изменчивость в сочетании с возрастными особенностями иммунной системы у детей повышает актуальность проблемы и требует разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Воздействие вирусов гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, риновируса, бокавируса вызывает активацию реакций иммунного ответа на начальных этапах ОРВИ, что может смениться их угнетением. Тропность вирусов к эпителиальным клеткам верхних и нижних дыхательных путей обуславливает их повреждение, нарушение их функциональной активности, мукоцилиарного клиренса, синтеза противовоспалительных цитокинов и другие патогенетические изменения.

Ряд исследователей изучали иммунопатогенез ООЛТ. По данным Кладовой О.В. при рецидивирующем крупе (обструктивный ларингит) имеет место аллергическое воспаление, повышение уровня общего IgE, ИЛ–1,3,4,6,8, ФНО–а, снижение ИФН– γ ; количества CD4⁺–клеток, ЕК–клеток (CD16⁺) и повышение CD8⁺–клеток. Отмечается несостоятельность мукоцилиарной защиты в сочетании с высокой инфицированностью детей вирусными и бактериальными патогенами (Кладова О.В., 2004). Иммунологические нарушения обосновывают проведение курсов иммуномодулирующей терапии, направленной на восстановление

показателей местного и общего иммунитета: назначение ИФН- α 2 (Виферон в форме свечей и геля), бактериального лизата (ИРС-19) в течение 3-х и более месяцев. Авторы изучали частоту семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА у детей со стенозирующим ларинготрахеитом (ООЛТ) и рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеитом (РСЛТ) в сравнении с больными БА. С помощью опросника изучен семейный анамнез случаев аллергии и БА среди родственников I–III степеней родства у 575 детей с ООЛТ в анамнезе, 60 детей с БА и 369 детей без ООЛТ и БА в анамнезе (группа сравнения). Дети с ООЛТ были разделены на две группы: 458 детей с 1–3 эпизодами ООЛТ и 117 детей с РСЛТ (4 и более эпизодов ООЛТ). Результаты: частота семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА среди детей с 1–3 эпизодами ООЛТ превышала соответствующие значения среди детей группы сравнения в 1,4 и 3,3 раза, среди детей с БА — в 3,2 и 7,2 раза. Количество детей с семейным анамнезом аллергии и семейным анамнезом БА среди детей с РСЛТ превышало соответствующее количество среди детей с 1–3 эпизодами ООЛТ в 1,6 и 2,2 раза. Не выявлено существенных различий между детьми с РСЛТ и детьми с БА относительно частоты семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА. Авторы делают выводы, что семейный анамнез аллергии и семейный анамнез БА у детей с ООЛТ встречается значительно чаще, чем у детей без ООЛТ и БА. Частота семейного анамнеза аллергии и семейного анамнеза БА у детей с РСЛТ существенно превышает соответствующую частоту у детей с 1–3 эпизодами ООЛТ.

30 детей получали в комплексном лечении антигистаминный препарат 2 поколения лоратадин (Кларотадин). У 23 был круп со стенозом гортани 1 ст., у 5 — стеноз гортани 2 степени на фоне обструктивного ларинготрахеита, расцененного у 7 детей, как повторный и рецидивирующий круп; у 2-х детей круп сопровождался бронхообструкцией. 20 детей контрольной группы со стенозом гортани 1–

2 степени, сочетавшимся у 3-х детей с бронхообструктивным синдромом, получали антигистаминный препарат 1 поколения дифенгидрамин (Димедрол) или хлорпирамин (Супрастин). У детей, получавших Кларотадин, отмечено клиническое улучшение и снижение уровня общего IgE, побочных явлений на фоне приема препарата не отмечалось. По данным авторов, синдром крупа чаще встречается у детей второго и третьего года жизни. При рецидивирующем крупе чаще выражено повышение общего IgE и провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-4, 6, 8), снижение ИФН-γ (Савенкова М.С., 1998; Гавалов С.М., 1999; Харламова Ф.С., 2003). В патогенезе рецидивирующего крупа может иметь место хроническое аллергическое воспаление с развитием поствоспалительного фиброза и формированием БА (Савенкова М.С., 1998; Гавалов С.М., 1999; Харламова Ф.С., 2003; Кладова О.В., 2002). Большинство больных поступали в первые 2–3 дня заболевания с симптомами стеноза гортани, у 87% наблюдалась лихорадка, симптомы интоксикации. У 100% детей отмечены гиперемия, отек слизистой ротоглотки и жалобы на боль в горле; грубый сухой кашель, осиплость голоса без продукции мокроты; у 5 детей стеноз гортани сопровождался бронхообструкцией, одышкой и свистящими сухими, в дальнейшем разнокалиберными влажными хрипами. У 2-х больных, получавших Кларотадин, и у 3-х детей контрольной группы наблюдалась эозинофилия. У 8 из 16 больных основной группы отмечалось повышение уровня IgE до $94,5 \pm 19,6$ МЕ/мл (при норме до 50 МЕ/мл). Комплексное лечение включало антигистаминные препараты в возрастных дозировках как в основной, так и в контрольной группах, щелочные ингаляции, бронхолитические, муко- и спазмолитические средства, антибактериальные препараты при смешанной вирусно-бактериальной инфекции (цефалоспорины 1 и 2 поколения, макролиды, β-лактамы антибиотики). В среднем, продолжительность лечения составила 5–7 дней. В обеих группах не назначались глюкокортикостероидные препараты. У

больных, получавших антигистаминный препарат (Кларотадин), нормализация температуры наблюдалась ко 2-м суткам у 58%, а в контрольной группе только у 35% детей. Симптомы интоксикации уменьшились у всех больных к 3–4 суткам приема антигистаминных препаратов в обеих группах. Симптомы ларингита купировались в основной группе через 2 суток приема антигистаминного препарата (Кларотадин) у 60%, симптомы стеноза гортани у 65,5% детей в первые сутки, а в группе контроля - у 35% детей (симптомы ларингита) и у 55% детей – симптомы стеноза гортани купировались в первые сутки. У остальных больных улучшение в обеих группах наступало на 5-6 сутки. Уровень общего IgE через 5–6 дней приема антигистаминного препарата (Кларотадин) снизился, с $94,5 \pm 19,6$ МЕ/мл до $73,3 \pm 11,3$ МЕ/мл (разница не достоверна) (Харламова Ф.С., 2003).

Признаки иммунологических нарушений при ООЛТ послужили причиной исследований по назначению иммуотропных препаратов у таких больных. Кладова О.В. с соавт. (2003) наблюдали 125 детей с рецидивирующим крупом (75 чел.) и 50 детей с ОРВИ и стенозирующим ларинготрахеобронхитом (50 чел.) в возрасте от 1 года до 14 лет. Частота рецидивирования – от 3 до 35 раз. Стеноз гортани I степени наблюдали у 54 детей (72%), II степени – у 21 (28%). 50% детей лечились в стационаре и 50% – амбулаторно, получали щелочные ингаляции и антигистаминные препараты. У 90% детей отмечалась лихорадка в течение 3–4 дней. У 15% детей диагностированы острые отиты, евстахеиты, тонзиллиты, пневмонии.

Анализ иммунологических показателей выявил, что у детей отмечено снижение ИРИ и количества клеток с рецепторами для ИЛ–2 (ИЛ2R⁺), цитотоксических (CD16⁺CD8⁺), активированных (HLA DR⁺) клеток, фагоцитоза в 1,6 раза; достоверное повышение уровня IgG и IgE и снижение IgA. Количество нейтрофилов и эозинофилов было повышено. Уровень сывороточного ИФН и ИФН–γ был достоверно снижен, ИФН–α

был снижен в 1,5 раза. Уровень ИЛ–1а *in vivo* у детей был повышен в 13 раз, спонтанная продукция *in vitro* – в 15,4 раза, а индуцированная продукция *in vitro* достоверно снижена в 4,5 раза. Уровень ИЛ–2 *in vivo* повышен в 23,7 раза; спонтанная продукция *in vitro* – в 12,2 раза и индуцированная *in vitro* – в 5,1 раза. Уровень ИЛ–4 как *in vivo*, так и *in vitro* был выше нормы. Уровень ИЛ–6 достоверно повышен *in vivo* в 2,1 раза, *in vitro* спонтанная продукция повышена в 9 раз, а индуцированная - в 25,6 раз. Повышение уровня ИЛ–8, ИЛ–6 и ФНО–α было сходным (Кладова О.В., 2002).

Исследованы возможности назначения бактериальных лизатов (ИРС-19, Бронхо-мунал) в комплексном лечении острого ларингита и рецидивов ларинготрахеита, при необходимости в сочетании с антибиотиками. У детей, получавших бактериальные лизаты, быстрее купировались симптомы интоксикации, сухой лающий кашель менялся на продуктивный с разжижением мокроты на 2-3-й день терапии по сравнению с контрольной группой. При продолжении наблюдения у детей, получавших бактериальные лизаты, уменьшалось количество рецидивов по сравнению с контрольной группой (Кладова О.В., 2000; Харламова Ф.С., 2001).

Опубликованные в доступной литературе статьи посвящены исследованиям патогенеза, иммунопатогенеза, тактике лечения у детей с острым обструктивным ларингитом или его рецидивами. Мы не нашли публикаций об отдаленных результатах и наблюдении за детьми с повторным ООЛТ, с АЗ или ЛОР-заболеваниями и разработке методов профилактики БА. Подобное состояние проблемы обусловлено многими обстоятельствами. Несомненно, что ведущими среди них является отсутствие в педиатрической практике оценки степени предрасположенности к развитию ларинготрахеита, недостаточная разработка методов диагностики, лечения и профилактики ООЛТ.

1.2. Применение бактериальных лизатов в педиатрии.

Бактериальные лизаты созданы на основе инактивированных микроорганизмов и/или лизатов условно патогенных микроорганизмов и липополисахаридов, или ассоциации рибосом и мембранных фракций (Рибомунил, Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом, Исмиген, ИРС-19, Имудон). Предполагалось, что эти препараты будут использованы в качестве вакцин, но поскольку таковыми свойствами они не обладают, их относят к бактериальным иммуномодуляторам.

Клинически при назначении бактериальных иммуномодуляторов наблюдают уменьшение тяжести и количества обострений респираторных инфекций. Взаимодействие бактериальных антигенов с TLR-рецепторами на поверхности дендритных клеток приводит к созреванию, активации дендритных клеток и их миграции в лимфатические узлы. Дендритные клетки презентуют антигены Т- и В-клеткам, что сопровождается синтезом цитокинов, дифференцировкой Т-хелперов. Дендритные клетки регулируют дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th1, Th2 или Т-регуляторные клетки. Они стимулируют Th1-лимфоциты, синтезирующие ИФН- γ у больных ОРВИ, и повышение синтеза ИЛ-12. При снижении ИЛ-12 дендритные клетки способствуют дифференцировке Th2-лимфоцитов, повышают синтез ИЛ-2, ИЛ-4 и пролиферацию В-лимфоцитов (Грищенко Е.А., 2015). В дальнейшем при пролиферации В-клеток в плазматические клетки, синтезируются специфические иммуноглобулины, особенно IgA и s-IgA, защищающие слизистые. Фагоциты и ЕК-клетки могут уничтожать патогены (Falchetti R., 2002).

Иммунологически наблюдают повышение IgA и фиксацию его на слизистых, включая специфический IgA, активацию и повышение Т-клеток, макрофагально-фагоцитарного звена и дендритных клеток. В ответ на инфекции вырабатывается специфический IgA, который препятствует инвазии патогенов через слизистые. Активация макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к уничтожению инфицированных клеток и патогенов. Специфические и неспецифические

механизмы действия бактериальных иммуномодуляторов, влияние на частоту ОРИ хорошо изучены у часто болеющих детей (ЧБД) (Maul J., 1994; Маркова Т.П., 1999; 2014).

Ухудшение экологии, особенности развития иммунной системы ребенка, повышение миграции населения могут способствовать повышению заболеваемости респираторными инфекциями.

Лизаты бактерий можно назначать в острый период респираторных инфекций, в комплексе с этиотропной терапией и для профилактики. Среди них выделяют препараты системного (Рибомунил, Бронхо-ваксом, Бронхо-мунал, Исмиген, Рузам, Ликопид) и топического действия (ИРС-19, Имудон) (Маркова Т.П., 1999; Чувиров Д.Г., 2000; Чувиров Д.Г., 2003; Заплатников А.Л., 2023). Большинство препаратов относятся к биологическим, получены за счет химического (Рибомунил, Бронхо-мунал, Бронхо-ваксом) или механического (Исмиген) воздействия на возбудителей. Полусинтетическим препаратом является Ликопид (Чувиров Д.Г., 2000). Эффективность назначения бактериальных лизатов показана в отечественных и зарубежных исследованиях. В острый период бактериальные лизаты назначают вместе с этиотропной терапией или после ее окончания. Для профилактики обострений препараты могут назначаться, как монотерапия (Лучихин Л.А., 2000; Караулов А.В., 2000; Шумский А.В., 2001; Новак Д., 2001; Маркова Т.П., 2014, 2017; Заплатников А.Л., 2023).

Бактериальный лизат (Бронхо-ваксом, ОМ Фарма СА, Швейцария). В России известен его дженерик под названием Бронхо-мунал (фирма ЛЕК, Словения), препараты сходны по составу. Бактериальный лизат (Бронхо-ваксом, (ОМ-85 BV) включает лиофилизированные экстракты 8 возбудителей (25 штаммов): *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria (Branhamella) catarrhalis*.

Механизм действия: повышение уровня сывороточного IgG, синтеза IgA в слизистых (особенно в пейеровых бляшках) и его уровня в слюне и респираторном тракте; повышение количества циркулирующих Т-лимфоцитов. Показания к назначению: профилактика рецидивирующих инфекций респираторного тракта, обострений хронического бронхита, в комплексном лечении острых инфекций дыхательных путей.

Бактериальный лизат (Бронхо-ваксом, сходен с Бронхо-муналом) разрешен с 6 месяцев и выпускается в дозировке 7 мг. и 3,5 мг. В дозе 3,5 мг. назначают с 6 месяцев до 12 лет. У детей до 12 лет капсулу 3,5 мг. при необходимости можно открыть и растворить содержимое в соке или воде. Схема приема по 1 капсуле утром натощак, за 30 минут до еды. В острый период не менее 10 дней в месяц, можно сочетать с антибиотиками. Для профилактики обострений и поддерживающей терапии по 1 капсуле 10 дней, 3 месяца с интервалом 20 дней.

Побочные реакции проявляются в 3-4% случаев в виде желудочно-кишечных расстройств (тошнота, боль в животе, рвота), кожных реакций; (включая эритему и зуд), нарушений дыхательной системы (кашель, одышка), а также головной боли, чувства усталости. В случае продолжающихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций и респираторных проявлений лечение необходимо прекратить.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам, возраст до 6 месяцев.

По данным исследований бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) стимулирует секрецию простагландина E₂ и ИЛ-1 альвеолярными макрофагами, повышает активность макрофагов против инфекционных агентов и клеток опухоли, усиливает секрецию ФНО- α и ИЛ-2, активизирует ЕК-клетки, усиливает синтез IgA, ИЛ-8, ФНО- α , нейтрофил-активирующего фактора (NAF). Препарат стимулирует В-клетки, повышает уровень s-IgA, IgA на слизистых, в слюне, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, повышает функциональную активность макрофагов,

включая альвеолярные макрофаги (Zagar S., 1988; Roth M., 1998), способствует активации дендритных клеток (Bosisio D., 2011).

В результате исследования установлено, что у 220 детей с повторными ОРЗ при проведении двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования при назначении бактериального лизата (Бронхо-ваксом) отмечено достоверное снижение частоты респираторных инфекций (Schaad B., 2002).

При назначении препарата в остром периоде респираторных инфекций детям в течение 10 дней в сочетании с антибиотиками отмечена эффективность комплексного применения и снижение потребности в других лекарственных средствах и антибиотиках. Факторами риска возникновения ОРЗ у детей считают возраст 1-5 лет, сезонность (чаще зимой, осенью), посещение организованного коллектива. Бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) назначали для профилактики инфекций верхних дыхательных путей у часто болеющих детей, посещающих дошкольные и школьные учреждения. Препарат, оказывал профилактическое действие, повторный курс проводили через 6 месяцев. Отмечено снижение частоты и длительности ОРЗ, числа обострений хронических заболеваний ЛОР-органов в 2 раза, частоты и тяжести инфекций, потребности в назначении антибиотиков (Кубылинская И.А., 2006). Дети в возрасте 2–7 лет с повторными бронхитами, ринофаринготрахеитами, хроническим аденоидитом получали бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) во время санаторного восстановительного лечения. 19 детей получали санаторное лечение, включавшее диетотерапию, режим, лечебную физкультуру, массаж, поливитамины, санацию носоглотки (фурацилин, календула, эвкалипт, раствор морской соли). 32 ребенка получали бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) по стандартной схеме. Через 5 месяцев у детей, получавших препарат в 2 раза снизилось число респираторных инфекций, в 2,4 раза – средняя длительность; частота повторных бронхитов - в 8 раз.

Отечественных публикаций о возможности назначения бактериального лизата (Бронхо-ваксом) немного, препарат нуждается в расширении отечественного опыта применения. Механизм действия: протеогликаны *K.pneumoniae* стимулируют адгезию, фагоцитарную и цитотоксическую активность макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов. Отмечается повышение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, ЕК-клеток, продукции сывороточных иммуноглобулинов, включая s-IgA, ИЛ-1, ИФН- α и ИФН- γ . Активация дендритных клеток приводит к повышению синтеза цитокинов, влияющих на Th1-тип иммунного ответа и снижение синтеза IgE (Алексеева А.А., 2010; Olivieri D., 2009).

Назначение бактериального лизата (Рибомунил) снижает частоту рецидивирующих инфекций уха, горла и носа на 40%, при этом длительность эпизодов инфекций снижается с 30 дней до 17 дней и уменьшается потребность в назначении антибактериальной терапии (Хорошилова Н.В., 2001; Akikusa J.D., 2001).

У детей с БА и респираторным синдромом использование препарата в комплексном лечении снижает частоту ОРВИ и улучшает показатели ФВД (ОФВ1 и ПСВ) на 35–40% (Намазова Л.С., 2000). У детей с БА наблюдали положительный эффект Рибомунила через 3 и 6 месяцев. Отмечено повышение уровня ИЛ-2, ИФН- γ , снижение ФНО- α , ИЛ-4, лейкотриена В4, CD4⁺–, CD25⁺–, CD23⁺– клеток, повышение CD3⁺–, CD8⁺–клеток (Алексеева А.А., 2010).

С 1985 г. по 1999 г. в Германии, Франции, России в 19 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 14000 пациентов взрослых и детей показана эффективность бактериального лизата (Рибомунил) при рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях (Геппе Н.А., 2013). У детей с аденоидитами, получавших препарат отмечен более низкий уровень IgE и более высокий уровень IgA. Препарат получали 55 детей с обструктивным бронхитом, 44 – с бронхиальной астмой, 32 – с повторными отитами. ОРЗ не были зарегистрированы у 17%,

18,3% и 22% детей соответственно. У остальных детей отмечали снижение частоты ОРЗ на 30%. У 5 детей отметили повышение температуры до 38⁰С во время приема препарата (Мора R., 2010).

Бактериальный лизат Исмиген (Нижфарм ОАО, Россия) – первый официальный механический бактериальный лизат, рекомендован к применению в лечении инфекций верхних и нижних дыхательных путей и для профилактики рецидивов. В состав 1 таблетки входят лиофилизированные бактериальные лизаты – 50 мг, включая: лизаты бактерий *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* (типов –TY1/EQ11, TY2/EQ22, TY3/EQ14, TY5/EQ15, TY8/EQ23, TY47/EQ24), *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae B*, *Neisseria catarrhalis* – 7,0 мг; вспомогательное вещество: глицин – 43 мг. Схема приема по 1 т. утром натощак, под язык, до полного растворения 10 дней в месяц с интервалом 20 дней, 3 месяца. Препарат разрешен с возраста 3 года (дети 3–6 лет должны принимать таблетки под контролем взрослых).

Перечисленные возбудители наиболее часто высевают при респираторных инфекциях, в состав входят 6 наиболее патогенных типов пневмококков. Природным резервуаром *Streptococcus pneumoniae* является носоглотка человека, возбудитель передается воздушно-капельным путем. Каждый ребенок инфицирован одним или несколькими штаммами *Streptococcus pneumoniae*. Чаще всего инфицирование не приводит к развитию клинических проявлений, а проходит бессимптомно. Клинические проявления возникают при распространении инфекции из носоглотки в органы или происходит инфицирование другими серотипами. Высокий уровень пневмококковых инфекций наблюдается у детей и пожилых людей, относящихся к группе риска по развитию проявлений физиологического иммунодефицита.

Moraxella catarrhalis или *Neisseria catarrhalis* – грамотрицательная бактерия, вызывающая инфекции респираторного тракта, среднего уха,

глаз, центральной нервной системы и суставов. *Moraxella catarrhalis* относят к условно-патогенным микроорганизмам, персистирует в респираторном тракте. *Moraxella catarrhalis* в 15–20% случаев вызывает острый средний отит у детей.

Показания к назначению: острые и подострые инфекции верхних и нижних дыхательных путей (бронхит, фарингит, тонзиллит, ларингит, ринит, синусит, отит, осложнения после гриппа) в комплексном лечении; профилактика обострений рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей (хронический бронхит).

В состав бактериального лизата (Исмиген) входят лизаты, полученные механическим путем, что сохраняет структуры антигенов бактериальной стенки, повышает их иммуногенность, синтез sIgA и обеспечивает опсонизацию патогенов. *Staphylococcus aureus* инкубировали со слюной пациентов, получавших препарат, затем инкубировали несколько минут с гранулоцитами, что приводило к фагоцитозу и уничтожению микроорганизма. Гранулоциты лизировали, а оставшиеся живые микробы культивировали. Количество выделенных колоний стафилококка было ниже после инкубации со слюной, получавшего препарат пациента (Mellioli J., 2002).

La Mantia I с соавт. (2007) обследовали 120 детей (возраст 4-9 лет) с повторными ринофарингитами и/или отитом среднего уха и/или повторными фаринготонзиллитами. Дети были рандомизированно разделены на три группы по 40 человек (1-ая группа получала механический лизат, 2-ая – химический бактериальный лизат, 3-я – группа, дети не получали бактериальные лизаты). Дети наблюдались 8 месяцев (3 месяца лечения по 10 дней в месяц и 5 месяцев после окончания лечения), родители вели дневники и фиксировали нежелательные эффекты. За 3 месяца лечения в 1-ой группе у 67,5% детей не было эпизодов инфекций, во 2-ой группе – у 37,5% и в 3-ей группе – у 22,5% детей. Достоверно снижалась потребность в назначении антибиотиков,

жаропонижающих и противовоспалительных препаратов, особенно в 1-ой группе. Через 5 месяцев наблюдения в 1-ой группе у 27,5% детей не было эпизодов инфекций, во 2-ой группе – у 15% и в 3-ей группе – у 5% детей (разница достоверна). Отмечалось снижение тяжести и продолжительности обострений инфекций, уменьшение пропусков в школе. Все дети наблюдались и получали лечение в один и тот же период, что позволило исключить фактор сезонности (La Mantia I., 2007).

Бактериальный лизат (ИРС-19, Майлан лабораториз САС, Франция) выпускается в виде спрея для интраназального применения и содержит лизаты в 100мл.: по 1,1 мл. *Streptococcus pneumonia* тип I; II, III, V, VIII, XII; 9,99 мл. *Staphylococcus aureus*; 2,22 мл. *Neisseria subflava*; 2,22 мл. *Neisseria perflava*; 6,66 мл. *Klebsiella pneumoniae*; 2,22 мл. *Moraxella catarrhalis*; 3,33 мл. *Haemophilus influenzae* тип B; 3,33 мл. *Acinetobacter calcoaceticus*; 1,66 мл. *Streptococcus pyogenes* группа A; 1,66 мл. *Streptococcus dysgalactiae* группа C; 1,66 мл. *Streptococcus* группа G; 0,83 мл. *Enterococcus faecium*; 0,83 мл. *Enterococcus faecalis*.

Механизм действия: увеличивает содержание лизоцима, стимулирует фагоцитоз. Специфическое действие связано с увеличением синтеза секреторного IgA. Препарат действует преимущественно на систему местного иммунитета верхних отделов респираторного тракта и носоглотки.

Исследование микрофлоры у детей, получавших бактериальный лизат (ИРС-19) показало, что снижается высеваемость *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, усиливается рост сапрофитной флоры (Гаращенко Т.И., 2001).

Показания: применяется с профилактической целью и в остром периоде при рецидивирующих заболеваниях носоглотки и верхних отделов респираторного тракта и бронхов (вазомоторный ринит, хронический синусит, тонзиллит, ларингит, фарингит, трахеит, бронхит); за 1 неделю до операции для подготовки к плановому оперативному вмешательству на

ЛОР-органах и в послеоперационном периоде; для восстановления местного иммунитета после перенесенного гриппа, ОРЗ. Разрешен у взрослых и детей с 3-х месячного возраста. В целях профилактики назначают по 1 дозе в каждый носовой ход, 2 раза в день, в течение 2-х недель, начать за 2-3 недели до подъема заболеваемости. В острый период – по 2-5 ингаляций интраназально в день до исчезновения симптомов инфекции. После перенесенного ОРЗ и гриппа для восстановления местного иммунитета по 1 дозе, 2 раза в день, в течение 2-х недель. Препарат не следует назначать при аутоиммунных заболеваниях, индивидуальной непереносимости.

Применение препарата с профилактической целью в группе ЧБД вне периода обострения в 2-3 раза снижает частоту обострений ОРВИ, хронического фарингита. Препарат хорошо переносится детьми (Богомильский М.Р., 2000; Маркова Т.П., 2014).

Назначение у детей с аллергическими заболеваниями, осложненными респираторными инфекциями, хроническим тонзиллитом, риносинуситом привело к снижению частоты ОРЗ в два раза, а у детей с бронхиальной астмой отмечено некоторое снижение частоты приступов затрудненного дыхания в 1,3 раза (Гарашенко Т.И., 2001).

Бактериальный лизат (Имудон, ОАО «Фармстандарт-Томскхимфарма, Россия) выпускается в виде таблеток для рассасывания, содержит по 0,1575 мг. *L. acidophilus*, *L. delbrueckii ss lactis*, *L. helveticus*, *L. fermentum*, *S. pyogenes group A*, *S. sanguis group H*, *S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *F. nucleate musiforme*, *C. albicans*, *C. pseudodiphtheriticum*.

Механизм действия: относится к препаратам преимущественно местного действия, активизирует фагоцитоз, увеличивает количество иммунокомпетентных клеток в слизистых, повышает синтез и уровень лизоцима, ИФН, IgA в слюне. Противопоказания: возраст до 3-х лет, индивидуальная непереносимость, аутоиммунные заболевания.

Показания к применению: фарингит и хронический тонзиллит; предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзиллэктомии; поверхностные и глубокие пародонтозы, пародонтит, стоматит, глоссит; эритематозный и язвенный гингивит. Схема назначения: дети 3-14 лет по 2 т. х 3 раза в день, рассасывать с интервалом 2 часа, возраст старше 14 лет – 8 т. в сутки. Длительность приема - в течение 10 дней в комплексном лечении в острый период. С целью профилактики – 20 дней. Курс лечения можно повторять 3-4 раза в год.

Клинические результаты показывают эффективность препарата при пародонтозах, афтозном стоматите, альвеолярной пиорее, гингивитах, глосситах (Караулов А.В., 2000; Маркова Т.П., 2001).

Назначение Имудона в 3 раза снижает частоту обострений тонзиллофарингита у детей с хроническим тонзиллитом (Гаращенко Т.И., 2002).

Только у 5 из 90 больных с рецидивирующими инфекциями носоглотки (хронический тонзиллит, хронический фарингит, афтозный стоматит и т.д.) не наблюдалось эффекта при назначении Имудона (Караулов А.В., 2000).

Бактериальные лизаты (ИРС-19, Имудон) оказывают преимущественно местное действие, в иммунограмме достоверной динамики показателей не отмечалось. Повышается уровень IgA, s-IgA в слюне, что согласуется с результатами других исследований (Богомильский М.Р., 2000; Караулов А.В., 2000; Гаращенко Т.И., 2001; Маркова Т.П., 2000; Маркова Т.П., 2001; Гаращенко Т.И., 2002; Прокопенко В.Д., 2002).

Роль слизистых и слизи при инфекциях активно изучается. Выработка слизи (слюна, слезная жидкость у многоклеточных) отмечается уже у кораллов, гребневиков, моллюсков. Это гидрогель между патогенами и эпителием слизистых, способствующий иммобилизации и уничтожению патогенов. Бактериальные лизаты повышают синтез IgA и s-IgA в слюне и

активность слизи (Bakshani C.R., 2018).

Проблема ларинготрахеита является актуальной в педиатрической практике. Недостаточно изучена роль аллергического воспаления, иммунологические особенности, влияние микробиома слизистых в патогенезе ОЛТ, что обосновало цели и задачи нашего исследования.

1.3. Применение антилейкотриеновых препаратов при аллергических заболеваниях.

В мире наблюдается повышение заболеваемости АР, БА, АтД, и прогнозируется дальнейший рост АЗ. В 1999г. у 30% детей в Европе диагностировали АЗ, при этом у 10% - БА (European allergy white paper, 1999). В России распространенность БА в различных возрастных группах колеблется до 5-12%, контроль над течением заболевания достигается у 50%, а полный контроль только у 20% пациентов. С 1980 по 2010 г. заболеваемость БА выросла в три раза (Price D., 2014). По современным данным АР диагностирован у 2-25% детского населения, в России – у 18-38% (Андропова Е.В., 2022).

Появление современных методов диагностики позволило выделить эндотипы и фенотипы БА, что привело к расширению знаний о патогенезе заболевания и разработке новых препаратов для лечения, таргетной терапии. Активно внедряются методы молекулярной аллергодиагностики, показывающие наличие полисенсibilизации у пациентов, что требует назначения различных препаратов и АСИТ. Экологические проблемы, изменение климата на планете способствуют распространенности АЗ. АЗ у детей, включая БА, относят к социальным проблемам, влияющим на качество жизни, формирование здорового поколения и требующие финансовых трат, на лечение пациентов с БА тратят до 10% бюджета здравоохранения (European allergy white paper, 1999; Price D., 2014). У детей при БА наблюдается ограничение физической активности, страх от ожидания приступа удушья, ночные приступы кашля, постоянный прием

лекарственных препаратов, что приводит к развитию психоэмоциональных проблем и стрессовых ситуаций. К 2025 г. по прогнозу ожидается увеличение удельного веса больных БА среди городского населения. Проведение аллерго-иммунологических и эпидемиологических исследований при различных заболеваниях позволят изучить особенности изменений в иммунологическом и аллергическом статусе и разработать подходы к лечению АЗ. У детей преобладает атопический вариант БА, большое значение имеет генетическая предрасположенность. У детей с частыми ОРЗ (часто болеющие дети) в развитии заболевания могут иметь значение вирусные инфекции, выделена вирус индуцированная БА.

При атопическом варианте БА для проведения лечения необходимо нахождение причинно-значимых аллергенов, это могут быть пыльцевые или бытовые аллергены. В средней полосе России распространены аллергены клещей домашней пыли *Dermatophagoides farinae*; *Dermatophagoides pteronissinus* и пыльцевые (пыльца деревьев, трав). Для бытовых аллергенов наибольшее значение имеют Der p 1, 2, 23. Повышение специфических IgE к Der p 1, 23 указывает на риск развития БА у детей в возрасте до 5 лет. Из пыльцевых аллергенов преобладает аллергия к пыльце березы Bet v 1 (мажорный аллерген), определение специфических IgE к данному аллергену указывает на эффективный прогноз АСИТ. Bet v2 –относится к белкам PR-10. Специфические IgE к Bet v 2 при отсутствии IgE к Bet v 1 указывают на неэффективность проведения АСИТ.

Для пыльцевых аллергенов имеет значение сенсibilизация к злаковым травам. Определение специфических IgE к мажорным аллергенам тимopheевки Phl p 1, 5 позволяет прогнозировать эффект от проведения АСИТ. Мажорным аллергеном для пыльцы полыни является Art v 3. Другие белки являются минорными или относятся к белкам переносчикам липидов, перекрестно реагируют с белком персика Pru p 3 и лесного ореха Cor a 8.

Определение специфических IgE к грибковым аллергенам расширяет наши возможности в отношении аллергии при БА к плесневым грибам (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium glabrum*, *Aspergillus fumigatus*). Мажорным аллергеном является Alt a1 (*Alternaria alternata*) и Asp f 1(*Aspergillus fumigatus*), сенсibilизация к ним наиболее значима при БА. Имеет значение сочетание пищевой аллергии и АтД, особенно сенсibilизация к рыбе, морепродуктам, арахису, как факторов риска для развития БА и анафилаксии у детей (GINA 2020; Курбачева О.М., 2013).

Проведенные исследования показывают роль IgE и аллергенов в патогенезе АЗ. Большое значение имеют медиаторы воспаления – лейкотриены, участвующие в развитии АР, АтД, БА, крапивницы. Лейкотриены образуются из арахидоновой кислоты в клетках (макрофагах, базофилах, эозинофилах, нейтрофилах) под воздействием IgE, IgG, эндотоксинов, жирных кислот (Katzung B.G., 2009). У детей дошкольного возраста обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с вирусными инфекциями (рино-синцитиальный вирус и другие) сопровождается повышением уровня лейкотриенов, который коррелирует с выраженностью кашля и обструкции (Martinez F.D., 1995; Volovitz B., 1988; Smith O.O., 2000; vanShaik S.M., 1999). Возможно существование генетических особенностей метаболизма лейкотриенов, что объясняет индивидуальный ответ на антилейкотриеновые препараты (Wenzel S.E., 2008). Антилейкотриеновые препараты появились в 1980-1990-х и применяются при БА, АР: монтелукаст, пранлукаст (не зарегистрирован в России) и зафирлукаст. Монтелукаст и его дженерики, включая алмонт, как антагонисты рецепторов типа 1 цистениловых лейкотриенов респираторного тракта (CysLT1-рецепторов) разрешен у детей и взрослых. Выделяют три основных типа рецепторов лейкотриенов: LT1 – рецептор к LTC/D/E4, участвует в развитии бронхообструкции; LT2 –рецептор к LTC/D/E4, влияет на проницаемость сосудов; LTB4 – оказывает влияние на

хемотаксис (Василевский И.В., 2014). Лейкотриены являются провоспалительными медиаторами, способствуют бронхообструкции, гиперсекреции слизи, снижению мукоцилиарного клиренса, повышают проницаемость сосудов, хемотаксис эозинофилов, дифференцировку миофибробластов при развитии субэндотелиального фиброза (Smith O.O., 2000). Механизм действия и возможности антилейкотриеновых препаратов при БА и АР изучены в многочисленных исследованиях (Lazarus S.C., 1998; Robinson D.S., 2001; Wilson A.M., 2001; Muijsers R.B., 2002; Storms W., 2007; Sessa M., 2018). Theron A.J. показал, что антагонисты рецепторов типа 1 цистениловых лейкотриенов являются модуляторами врожденного иммунитета, повышают активность нейтрофильных лейкоцитов в борьбе с патогенами и уменьшают воспаление (Theron A.J., 2014).

У взрослых и детей школьного возраста, больных ИАР и ПАР, прием монтелукаста приводит к уменьшению симптомов ринита и конъюнктивита при сравнении с получавшими плацебо. При назначении монтелукаста (Синглон) у взрослых и детей 2-14 лет с БА наблюдали снижение количества эозинофилов в периферической крови и дыхательных путях, уменьшение бронхоспазма (Василевский И.В., 2014). В 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании у детей 2-5 лет с БА назначение монтелукаста в дозе 4 мг. по сравнению с плацебо уменьшало выраженность дневных и ночных симптомов (кашель, хрипы, затруднение дыхания) (Василевский И.В., 2014). В 8-недельном плацебо контролируемом исследовании назначение монтелукаста детям 6-14 лет с БА в дозе 5 мг. приводило к повышению FEV1 до 8,71% против 4,16% по отношению к базовому уровню и снижало потребность в назначении β_2 -агонистов (Василевский И.В., 2014).

В доступной литературе мы не нашли исследований о возможности назначения монтелукаста у больных с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ. Нами получен патент на изобретение «Способ профилактики

бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями» (Чувирова А.Г., 2020).

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика больных

Научная работа выполнена в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Хаитов М.Р.) с 2015 г. по 2020 г. на базе отделения иммунопатологии у детей (научный руководитель – д.м.н. Ярцев Михаил Николаевич).

Все протоколы исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Отбор детей с повторным ООЛТ и ОРВИ был проведен согласно МКБ–10 (Клинические рекомендации союза педиатров России. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей. 2016 г.; Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020), классификация (Царькова С.А., 2003; Царькова С.А., 2015) и разработанная анкета-опросник. При рецидивах ООЛТ (3-8 эпизодов в год) дети были направлены на консультацию аллерголога-иммунолога вне острого периода. В остром периоде ОРВИ дети наблюдались и проходили лечение по месту жительства у педиатра, при ООЛТ с симптомами стеноза гортани были госпитализированы. Дети осмотрены педиатром, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани.

В исследование включено 190 детей с повторным ООЛТ и ОРВИ (100 мальчиков и 90 девочек), на начало наблюдения в возрасте 3–9 лет (138 - в возрасте 3-6 лет и 52 ребенка – 7–9 лет).

До обращения к аллергологу-иммунологу у детей был диагностирован острый стенозирующий ларинготрахеит (ООЛТ), они

наблюдались у ЛОР-врача и педиатра не менее 1 года по месту жительства. В дебюте у детей 3-6 лет наблюдали: у 77 (55,7%) ООЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3-5), согласно классификации; у 61 (44,3%) – ООЛТ II степени, средне-тяжелого течения (сумма баллов 5-8), дети были госпитализированы. В дебюте у детей 7-9 лет наблюдали: у 52 из них (100%) ООЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3-5), согласно классификации. Диагноз ООЛТ был поставлен ЛОР-врачом в соответствии с рекомендациями (Круп у детей (острый обструктивный ларингит) МКБ-10, 2015; Клинические рекомендации союза педиатров России. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей, 2016; Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020; Оториноларингология, 2022). Обследование и мониторинг таких детей важны и актуальны. При дальнейшем наблюдении при повторном ООЛТ I степени у пациентов не отмечено выраженного стеноза гортани, дети лечились амбулаторно, присоединились частые ОРВИ, 6-12 раз в год (острая самоограничивающаяся инфекция респираторного тракта, проявляющаяся катаральным воспалением верхних дыхательных путей, протекающая с лихорадкой, насморком, чиханием, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной выраженности). При обострении, сопровождающемся характерными клиническими проявлениями, ЛОР-врачом поставлен диагноз острого ларинготрахеита (ООЛТ I степени), с частотой 3-8 раз в год, отмечался грубый кашель, осиплость голоса, без выраженного стеноза гортани и дыхательной недостаточности. ОРВИ могут сопровождаться следующими нозологическими формами: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит. Симптомы ОРВИ могут продолжаться в среднем до 10-14 дней (Thompson M. 2013; Клинические рекомендации – Бронхит – 2021-2022-2023, Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-

2021, 14.05.2019)). Дети продолжали лечение в острый период у педиатра, вне острого периода были направлены к аллергологу-иммунологу.

Уточненные критерии включения в исследование:

- дети с повторным ООЛТ I степени (3-8 эпизодов в год), возраст 3-9 лет на начало наблюдения;
- ООЛТ I и II степени в анамнезе;
- давность заболевания более 1 года;
- частота ОРВИ 6-12 раз в год.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- дети с первичными иммунодефицитами;
- дети с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии суб- и декомпенсации (геморрагический синдром, диабет, заболевания печени, эндокринной системы, почек и других внутренних органов; аутоиммунные заболевания, активная и латентная форма туберкулеза);
- дети с тяжелыми аллергическими заболеваниями (тяжёлая персистирующая БА, АтД тяжёлого течения, АР тяжелой степени тяжести, полипоз носа II-IV степени);
- дети с ИВЛ в период новорожденности, БЛД;
- дети с диагностированным гастроэзофагеальным рефлюксом;
- дети, получавшие иммуностропные препараты 6 предыдущих месяцев;
- дети с психоневрологическими заболеваниями.

Для разработки дифференцированного алгоритма лечения обследованы разные группы пациентов. Общая группа, I - 80 детей с повторным ООЛТ и ОРВИ отбирали по обращаемости. II – отбирали 60 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР; III – отбирали 50 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями, см. дизайн исследования.

У 40 детей общей группы в возрасте 3-9 лет на начало обследования диагностированы повторные ООЛТ, ОРВИ и АЗ: ИАР – у 22 (55%) и ПАР - у 18 (45%), у 13 (32,5%) – сочетание ИАР и АтД (ограниченно-

локализованная форма). У 15 (37,5%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени. Диагноз АР, ИАР и ПАР, поставлен с учетом рекомендаций (Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации, 2020); АтД (Клинические рекомендации – Атопический дерматит, 2023); аденоиды 1-2 стадии (Клинические рекомендации. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. 2021). Дети осмотрены педиатром, аллергологом-иммунологом, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани. Диагнозы АЗ были поставлены нами после обследования в ФГБУ «ГНЦ Институте иммунологии» ФМБА России.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

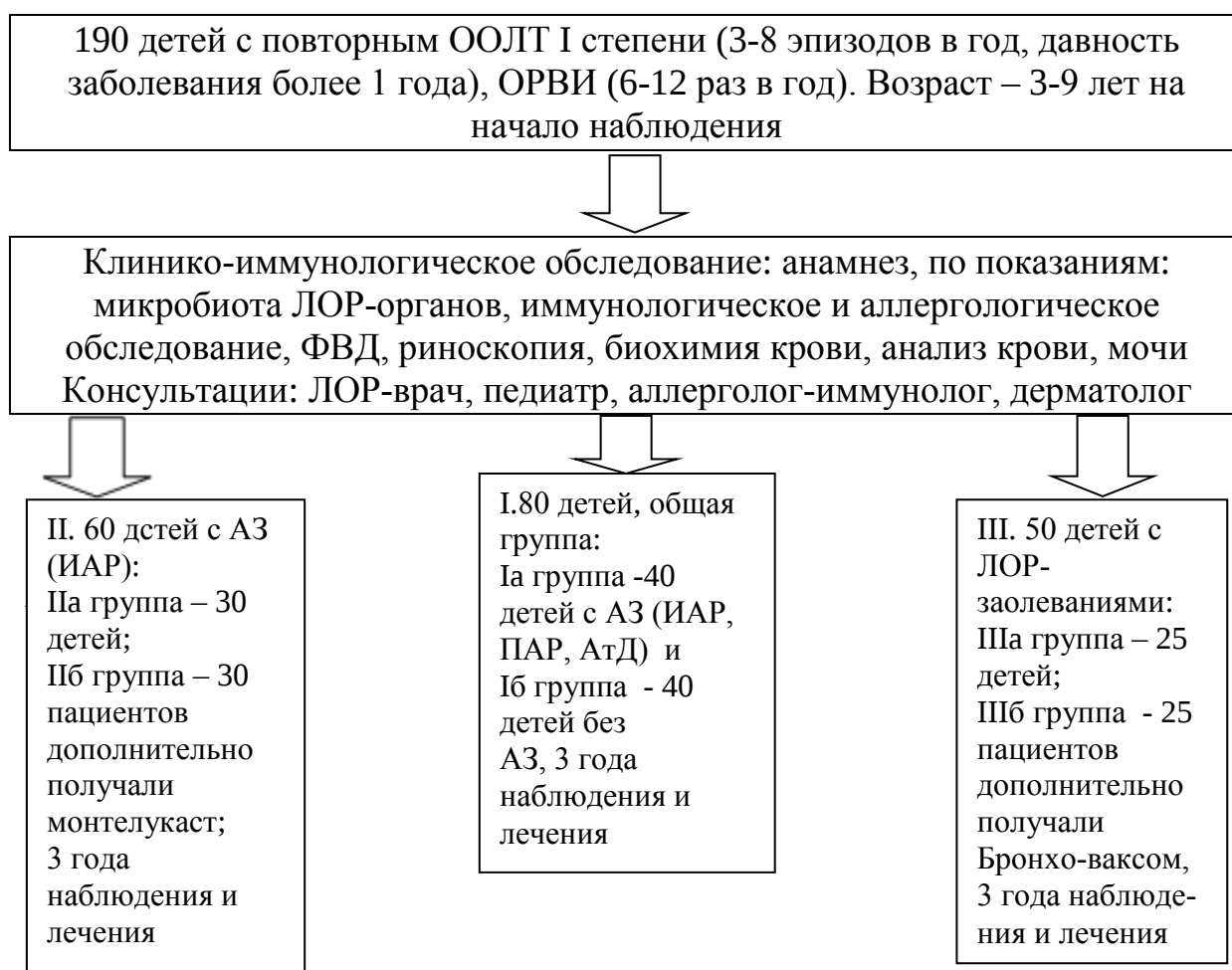


Рис. 1. Дизайн исследования

У 40 детей общей группы без АЗ из 80 пациентов (I) в возрасте 3-9 лет также наблюдались повторные эпизоды ООЛТ - 3-8 раз в год, ОРВИ с частотой 6-12 раз в год. У 9 (22,5%) детей диагностированы аденоиды 1-2

степени, у 15 (37,5%) детей – хронический тонзиллофарингит, у 12 (30%) детей – хронический риносинусит, у 7 (17,5%) детей – рецидивирующий средний серозный отит. Диагнозы ЛОР-заболеваний (тонзиллофарингит, отит) поставлены ЛОР-врачом (Клинические рекомендации – Острый тонзиллит, фарингит (Острый тонзиллофарингит – 2021-2022-2023 (28.09.2021); Оториноларингология, 2022). Дети осмотрены педиатром, аллергологом-иммунологом, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани.

У 60 детей, в возрасте 3-6 лет, отобранных с ИАР (II) наблюдались повторные эпизоды ООЛТ - 3-8 раз в год, ОРВИ с частотой 6-12 раз в год. У пациентов диагностированы: у 60 (100%) детей – ИАР (Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации, 2020).

У 50 детей в возрасте 3-9 лет (II) с ЛОР-патологией также наблюдались повторные эпизоды ООЛТ - 3-8 раз в год, ОРВИ с частотой 6-12 раз в год. У пациентов диагностированы: аденоиды 1-2 степени – у 16 (32%), хронический тонзиллофарингит – у 18 (36%), хронический риносинусит – у 18 (36%), рецидивирующий средний серозный отит – у 10 (20%) Диагнозы ЛОР-заболеваний (тонзиллофарингит, риносинусит, отит) поставлены ЛОР-врачом (Клинические рекомендации – Острый тонзиллит, фарингит (Острый тонзиллофарингит) – 2021-2022-2023 (28.09.2021) Оториноларингология, 2022). Дети осмотрены педиатром, аллергологом-иммунологом, ЛОР-врачом, исключена патология трахеи и гортани.

Полиэтиологичность ООЛТ требует разработки этиотропной терапии, поэтому кроме общей группы, наблюдали детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР и пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями.

Дополнительно обследована группа сравнения из 30 детей в возрасте 3-9 лет (21 – в возрасте 3-6 лет и 9 детей – 7-9 лет) с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без АЗ и очагов хронической инфекции респираторного тракта и повторного ООЛТ.

Этапы исследования представлены в таблице 2. На начало исследования 100% детей наблюдались у педиатра по месту жительства, 100% были консультированы и наблюдались ЛОР-врачом для исключения патологии гортани и трахеи. Дети лечились эпизодически с кратковременным эффектом, применяя местные антисептики, эмоленды, антибиотики при наличии показаний.

В дальнейшем дети наблюдались аллергологом-иммунологом, а при необходимости при проведении исследования были проконсультированы другими специалистами, включая педиатра, оториноларинголога, дерматолога.

Таблица 2. Этапы проводимого исследования

1 этап	Отбор детей с повторным ООЛТ и ОРВИ по обращаемости амбулаторно и при госпитализации в отделение иммунопатологии у детей ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии ФМБА России» и разработка анкеты-опросника для отбора пациентов.
2 этап	Изучение триггерных факторов у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ (микробиота ротоглотки, микробно-вирусные ассоциации, очаги инфекции респираторного тракта).
3 этап	Изучение наследственной отягощенности у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ (наличие аллергических, инфекционно-воспалительных заболеваний в семье, болезни матери в период беременности).
4 этап	Клинико-иммунологическое обследование детей с повторным ООЛТ и ОРВИ.
5 этап	Мониторинг детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в течение 5 лет (анализ заболеваемости, оценка эффективности проводимой терапии).
6 этап	Разработка алгоритма лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ (показания к назначению монтелукаста, бактериальных лизатов, лечение аллергических заболеваний).

Характеристика 190 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и сопутствующими АЗ или воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей представлена в таблице 3.

Таблица 3. Сопутствующая патология у обследованных детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Сопутствующая патология	Количество / % детей, n=190
Интермитирующий АР (ИАР)	78 (41%)

Персистирующий АР (ПАР)	22 (11,5%)
Атопический дерматит (АтД +ИАР)	13 (6,8%)
Аденоиды 1-2 степени, аденоидит	15 (7,8%)
Хронический тонзиллофарингит	28 (14,7%)
Повторный отит	10 (5,2%)
Хронический риносинусит	18 (9,4%)

Таким образом, нами установлено, что у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ чаще встречались аллергические заболевания – АР и АтД.

Из сопутствующих заболеваний у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ преобладали АЗ (ИАР, ПАР), АтД (ограниченно-локализованная форма), аденоиды, хронический тонзиллофарингит. ОРВИ наблюдали у всех детей с повторным ООЛТ.

Для проведения дифференциальной диагностики по показаниям дети консультированы гастроэнтерологом для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), диагноз не был подтвержден.

При назначении монтелукаста дети предварительно проконсультированы психоневрологом по показаниям.

На начало обследования в клиническом анализе и биохимических анализах крови (назначены по показаниям) патологических изменений не выявлено.

2.2. Программа и этапы обследования больных

Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории и в отделе иммунодиагностики и иммунокоррекции (заведующий – профессор, д.м.н. Б.В. Пинегин) ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Обследование включало лабораторные и инструментальные методы: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (по показаниям), общий анализ мочи, риноцитограмма, передняя риноскопия, ФВД (по показаниям), бактериологические посевы на флору и чувствительность микроорганизмов к антибиотикам со слизистой зева, миндалин (по показаниям).

Для изучения иммунопатогенеза повторного ООЛТ, ОРВИ и показателей врожденного иммунитета у пациентов был исследован популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови стандартным методом с помощью моноклональных антител фирмы Beckman Coulter, включая: определение относительного и абсолютного количества $CD3^{+}$ -, $CD4^{+}$ -, $CD8^{+}$ -, $CD16^{+}$ -, $CD19^{+}$ -, $CD3^{+}CD16^{+}$ -, $CD3^{-}CD16^{+}$ -, $CD3^{+}HLA-DR^{+}$ -, $CD3^{-}HLA-DR^{+}$ -, $CD14^{+}CD119^{+}$ -, $TLR2^{+}CD14^{+}$ -, $TLR4^{+}CD14^{+}$ -клеток, сывороточные иммуноглобулины, спонтанная хемилюминесценция, индуцированная хемилюминесценция, индекс стимуляции, уровень общего и специфических IgE.

В исследовании использовали моноклональные антитела с двойной меткой фирмы BeckmanCoulter (Simultest): $CD3^{-}HLA-DR^{+}$ -, $CD3^{+}HLA-DR^{+}$ -, $CD3^{-}CD16^{+}$ -, $CD3^{+}CD16^{+}$ -, $TLR2^{+}CD14^{+}$ -, $TLR4^{+}CD14^{+}$ -, $CD14^{+}CD119^{+}$ -клетки; $TLR2^{+}$ - и $TLR4^{+}$ - фирмы Hycultbiotech. Применяли стандартный метод прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител, меченных флуоресцеин изотиоционатом (ФИТЦ) или биотином или фикоэритрином по инструкции. Пробы анализировали на проточном цитометре EpicsPROFILE-II (Cultronics) (FC 500 BeckmanCoulter). В процессе исследования жизнеспособность лимфоцитов контролировали по прокрашиванию погибших клеток 0,1% раствором трипанового синего, гибель клеток не превышала 5–7%.

Исследование хемилюминесценции (спонтанная, индуцированная, индекс стимуляции) проводили по методике Porter. 10^6 клеток крови отмывали забуференным физиологическим раствором (pH 7,0) (PBS), ресуспендировали в 1мл. теплого физиологического раствора, содержащего $13\mu M$ люминола. Показатели хемилюминесценции определяли на люминометре LKB-Wallac 1251 (Швеция) при $37^{\circ}C$, с интервалом 1 минута в течение 5 минут. Затем добавляли 10 мкл. зимозана в концентрации 20 мкг/мл (Porter C.D., 1992).

Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (Mancini C., 1996).

Интерфероновый статус исследовали методом ИФА по стандартной методике с помощью тест-систем Гамма-интерферон-ИФА-БЕСТ и Альфа-интерферон-ИФА-БЕСТ (Россия).

Аллергологическое обследование всех пациентов включало в себя: аллергологический анамнез, кожное тестирование с аллергенами при помощи prick-тестов, определение общего и специфических IgE. Prick-тесты со стандартными аллергенами проводили при наличии аллергологического анамнеза (риносинусопатия, аллергический ринит, кожные высыпания и т.д.) и при повышении общего IgE. Были собраны семейный аллергологический анамнез и данные о ближайших родственниках (выписки из амбулаторных карт).

Общий IgE в сыворотке крови определяли стандартным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем фирмы «ХЕМА», Россия. Для определения специфических IgE методом ИФА применяли тест-системы фирмы (ImmunoCAP, HVD) по инструкции.

Клинический анализ крови проводили по показаниям для мониторинга за состоянием ребенка. Общий и специфические IgE определяли на начало наблюдения, далее каждые 6-12 месяцев по показаниям.

Иммунологические показатели обследовали на начало наблюдения, после окончания приема бактериального лизата (Бронхо-ваксом), далее через 3 года. В контрольной группе обследование проводили через 6 и 12 месяцев наблюдения.

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили по показаниям на начало наблюдения, далее через 6-12 месяцев.

Риноцитограмму и переднюю риноскопию делали у детей с АР на начало наблюдения, далее по показаниям.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы «Standart» с использованием пакета программ «Statistica 6,0». Использованы вариационный, одно- и многофакторный корреляционный виды статистического анализа с определением критериев достоверности по Стьюденту и интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию χ^2 , U-критерия Манна-Уитни. Различия полагали статистически значимыми при $p < 0,05$.

2.3. Лечение больных

Этапы лечения и наблюдения.

I. 80 детей (общая группа, набирали по обращаемости) с повторным ООЛТ и ОРВИ (46 мальчиков и 34 девочки) в возрасте 3-9 лет (62 - в возрасте 3-6 лет (средний возраст $5 \pm 0,8$) и 18 детей – 7-9 лет (средний возраст $8 \pm 0,6$)) наблюдались для изучения отдаленных последствий заболевания; повторные эпизоды ООЛТ - 3-8 раз в год, ОРВИ с частотой 6-12 раз в год. У 40 детей Ia группы с повторным ООЛТ, ОРВИ диагностированы АЗ: из 40 детей – у 22(55%) – ИАР; у 18(45%) - ПАР; у 13 (32,5%) – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма). У 15 (37%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени. 40 детей (Iб группа) с повторным ООЛТ и ОРВИ без АЗ. У 9 (22,5%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени, у 15 (37%) детей – хронический тонзиллофарингит, у 12 (30%) детей – хронический риносинусит, у 7 (17,5%) детей – рецидивирующий острый средний серозный отит. Дети получали лечение и наблюдались в течение 3 лет. На начало наблюдения всем детям по месту жительства по показаниям проводили санацию очагов инфекции, включая промывание лакун небных миндалин с применением растворов хлоргексидина биглюконата 0,05%, фурацилина. Для орошения слизистой небных миндалин и глотки назначали антисептический препарат - гексэтидин в виде полосканий или орошения ротоглотки 2 раза в день на протяжении 10 дней. Антибиотики с учетом чувствительности назначали в

период обострения очагов инфекции при высевании из зева, носа или миндалин *Streptococcus haemolyticus* β , *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. (Острый тонзиллофарингит) – 2021-2022-2023 (28.09.2021) Оториноларингология, 2022). Дети с АЗ получали лечение: туалет носа (водно-солевые промывания), левоцетиризин в каплях (1 ступень) 1,25 мг. х 2 раза в день, при средне-тяжелом АР добавляли назальные ГКС (мометазон спрей назальный дозированный 50 мкг./доза) в возрастных дозировках под контролем симптомов АР. Пациенты с АтД получали эмоленды и смягчающие средства (декспантенол), местные глюкокортикостероиды (метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем тонким слоем на пораженные участки, 1 раз в день, 2 недели) (Аллергический ринит, клинические рекомендации, 2016-2017, 2020; Клинические рекомендации – Атопический дерматит, 2023).

В течение 3-х лет при изучении отдаленных последствий заболевания (80 детей), диагностировали у четверти (20/25%) пациентов атопическую интермиттирующую БА легкого течения, результаты ФВД были изменены (снижение скорости воздушного потока по бронхам мелкого калибра и по бронхам среднего калибра в период обострения). Дети с БА получали низкие дозы ИГКС (флутиказона пропионат), монтелукаст курсами, в возрастных дозировках по показаниям для достижения контроля. (Национальная программа Бронхиальная астма у детей, 2017; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

II. Для изучения патогенеза и выработки алгоритма лечения отобраны 60 детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР (32 мальчика и 28 девочек) в возрасте 3-9 лет (60 - в возрасте 3-6 лет (средний возраст $5,2 \pm 0,7$) наблюдались в течение 3 лет и были рандомизированно разделены на 2 группы, на IIa и IIб группу. В IIa группе с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР диагностирован у 40 (100%) детей ИАР. Во IIб группе, 40 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР - у 40 (100%) диагностирован ИАР. Тяжесть ИАР – у 60 детей легкая степень. Диагноз поставлен впервые при

обращении в клинику, согласно рекомендациям (Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации, 2020).

Группы были сходны по полу, возрасту и выраженности клинических проявлений, получали лечение: туалет носа (водно-солевые промывания), левоцетиризин (1 ступень) в каплях в возрастной дозировке (1,25 мг. х 2 раза в день), по показаниям (2 ступень) добавляли назальные ГКС (мометазон спрей назальный дозированный 50 мкг./доза) в возрастных дозировках под контролем симптомов АР (Аллергический ринит, клинические рекомендации, 2016-2017, 2020). IIб группа дополнительно получала монтелукаст (алмонт) курсами 1-3 месяца в год в возрастных дозировках под контролем симптомов АР.

У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР, получавших лечение в течение 3-х лет, диагностировали atopическую интермиттирующую БА легкого течения, результаты ФВД были изменены (снижение скорости воздушного потока по бронхам мелкого калибра и среднего калибра в период обострения). Дети с БА получали низкие дозы ИГКС (флутиказона пропионат), монтелукаст курсами, в возрастных дозировках по показаниям для достижения контроля (Национальная программа Бронхиальная астма у детей, 2017; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

III. Для выработки алгоритма лечения обследовано 50 детей (22 мальчика и 28 девочек) в возрасте 3-9 лет на начало наблюдения (32 детей в возрасте 3-6 лет (средний возраст $5,1 \pm 0,6$) и 18 детей – 7-9 лет (средний возраст $7,8 \pm 0,8$)) с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями.

Рецидивы ООЛТ колебались 3-8 раз в год, ОРВИ 6-12 раз в год, мониторинг в течение 3 лет. Дети рандомизированно разделены на две группы IIIа и IIIб, получали лечение (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 14.05.2019; Оториноларингология, 2022). У 25 детей (IIIа группа) диагностированы: аденоиды 1-2 степени – у 9 (36%), хронический

тонзиллофарингит – у 8 (32%), хронический риносинусит – у 9 (36%), рецидивирующий острый средний серозный отит – у 5 (20%). У 25 детей (Шб группа) диагностированы: аденоиды 1-2 степени – у 9 (36%), хронический тонзиллофарингит – у 10 (40%), хронический риносинусит – у 9 (36%), рецидивирующий острый средний серозный отит – у 5 (20%). На начало наблюдения всем детям по месту жительства по показаниям проводили санацию очагов инфекции, включая промывание лакун небных миндалин с применением растворов хлоргексидина биглюконата 0,05%, фурацилина. Для орошения слизистой небных миндалин и глотки назначали антисептический препарат - гексэтидин в виде полосканий или орошения ротоглотки 2 раза в день на протяжении 10 дней.

Антибиотики с учетом чувствительности назначали в период обострения (тонзиллофарингит, риносинусит, отит) при наличии осложнений, высевании из зева, носа или со слизистой миндалин *Streptococcus haemoliticus* β , *Streptococcus pneumoniae* согласно рекомендациям (Оториноларингология, 2022).

25 детей (группа Шб) получали дополнительно бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) вне острого периода: 10 дней в месяц, 3 месяца; 4 курса за 3 года наблюдения; 2 курса в 1-ый год, по 1 курсу за 2-ой и 3-и год. Подгруппы сходны по полу, возрасту и клиническим проявлениям заболеваний. Клинико-иммунологическое обследование проводили в течение 6 месяцев до назначения, после курса бактериального лизата (Бронхо-ваксом) и через 3 года. Дети обследованы вне эпизодов ООЛТ, ОРВИ и обострения ЛОР-патологии, не получали антибактериальной терапии в период приема бактериального лизата, далее – по показаниям.

Исследование гематологических показателей не отмечает значимой динамики количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и нейтрофильных лейкоцитов. На начало наблюдения у 50 (26,3%) детей было повышено общее количество лейкоцитов $8-10 \times 10^9/\text{л}$, за счет лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. У 30 (15,7%) детей

отмечено незначительное повышение СОЭ по Вестергрену (12-16 мм/час). У 30 (15,7%) детей отмечено повышение эозинофилов в крови до 5-10% (400-900 кл./мкл.).

При исследовании показателей биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ), общего анализа мочи на начало наблюдения патологии не выявлено.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Клинико-иммунологическая характеристика детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита и респираторных инфекций.

Нами обследовано 80 пациентов общей группы, набранной по мере обращаемости. Исследована персистенция инфекции у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в верхних отделах респираторного тракта. Результаты исследования мазков на флору со слизистых зева показаны в таблице 4.

Таблица 4. Микрофлора, высеваемая из зева у детей с ООЛТ и ОРВИ.

Возбудитель	Дети, частота ОРВИ 3-5 раз/год, n=30	ООЛТ, частота ОРВИ 6-12 раз/год, n=80
	кол-во/ % детей,	
Стафилококк	12/40*	60/75
В том числе: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus haemoliticus</i>	8/26,6* 4/13,4	56/70 16/20
Стрептококк	8/26,6*	44/55
В том числе: <i>Streptococcus pneumonia</i> <i>Streptococcus haemoliticus-β</i>	5/16,6* 3/10	35/43,5 10/12,5
<i>Neisseria perflava</i>	5/16,6	13/16
<i>Corinaebacterium pseudodiphtheriae</i>	2/6,6	6/7,5
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2/6,6	10/12,5
<i>Candida albicans</i>	1/3,3*	10/12,5
Роста флоры не обнаружено	8/26,6	15/18,7

* - $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$

У детей с повторным ООЛТ и ОРВИ монокультура выделена у 42%, два и более возбудителя – у 54%, *Candida albicans* – у 12,5%, сочетанная бактериальная и грибковая флора выделена у 10% обследованных детей. У 18,7% детей с повторным ООЛТ и ОРВИ роста флоры не обнаружено. Количественные показатели колебались от 4×10^3 КОЕ/мл до 6×10^5 КОЕ/мл. Полученные результаты указывают на персистенцию инфекции на слизистой зева у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. При сравнении с

детьми с частотой ОРВИ 3-5 раз в год без повторного ООЛТ и без очагов хронической инфекции респираторного тракта можно отметить достоверно меньшую частоту высеваемости *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans* ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$) и менее выраженную персистенцию инфекций. Количественные показатели колебались от 3×10^3 КОЕ/мл до 4×10^5 КОЕ/мл. Группы сходны по полу и возрасту.

Для понимания и расширения наших знаний по иммунопатогенезу повторного ООЛТ и ОРВИ проведено исследование показателей иммунной системы. В доступной литературе мы не нашли данных о клинико-иммунологических особенностях у детей с дебютом острого обструктивного ларинготрахеита в раннем возрасте, а затем развитием повторного ООЛТ и ОРВИ.

Таблица 5. Показатели иммунной системы у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Показатели		Дети с повторным ООЛТ и ОРВИ, n=80	
		3-6 лет, n=60	7-9 лет, n=20
CD3 ⁺ - клетки	%	56-70	64-73
	$\times 10^9$ /л	1,0-2,20	0,80-2,0
CD4 ⁺ - Клетки	%	32-46	30-41
	$\times 10^9$ /л	0,70-1,60	0,65-1,10
CD8 ⁺ - Клетки	%	20-28	20-34
	$\times 10^9$ /л	0,30-0,90	0,30-0,97
ИРИ		1,2-1,7	1,1-1,8
CD19 ⁺ - Клетки	%	7-18	5-19
	$\times 10^9$ /л	0,10-0,60	0,10-0,70
IgG (кровь) мг/мл		6,5 $\pm$ 0,5 *	8,9 $\pm$ 0,4
IgM (кровь)мг/мл		0,48-1,7	0,59-1,8
IgA (кровь)мг/мл		0,6 $\pm$ 0,2*	1,2 $\pm$ 0,3
IgE (кровь) МЕ/мл		50-1500	50-2000

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей разного возраста

В таблице 5 представлены иммунологические показатели детей с повторным ООЛТ и ОРВИ у 80 пациентов общей группы, так как существенных отличий между Ia и Ib группами не отмечено. При

сравнении иммунологических показателей у детей разного возраста отмечено достоверное снижение уровня IgA и IgG в возрасте 3-6 лет по сравнению с детьми 7-9 лет ($p < 0,05$). Разница других показателей у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ разного возраста не была достоверна.

Таблица 6. Показатели врожденного иммунитета у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Показатели		Дети с повторным ООЛТ, n=80	
		3-6 лет, n=60	7-9 лет, n=20
CD3 ⁺ CD16 ⁺ - клетки	%	2-10	2-10
	$\times 10^9$ /л	0,086-0,266	0,085-0,338
CD3 ⁻ CD16 ⁺ - клетки	%	6-19	5-16
	$\times 10^9$ /л	0,02-0,146	0,917-0,542
CD14 ⁺ - клетки**	%	60,5-98,8	86-96
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ - клетки **	%	54,1-94,9	80-94,6
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ - клетки **	%	35,5-96,2	63,2-94,1
CD14 ⁺ CD119 ⁺ - клетки **	%	98,8-100	98,6-100
Спонтанная хемилю- минесценция mV/мин.		8-26	12-26
Индукцированная хемилюминесценция mV/мин		100-600	170-420
Индекс стимуляции		34-75	30-64
Интерферон пкг/мл,			
Уровень в крови ИФН-α		1-2, n=30	1-3, n=20
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-α		1-13	1-8
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α		115-460	115-362
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-γ		0-38	10-38
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ		62-1499	95-1118

** - рецепторы определяли на моноцитах

Показатели врожденного иммунитета у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ представлены в таблице 6. Относительное количество TLR⁺CD14⁺-

клеток в возрасте 3-6 лет было несколько ниже, чем в возрасте 7-9 лет у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, разница не достоверна. Разница других показателей у детей разного возраста не была достоверна.

Частота выявления нарушений иммунной системы у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ разного возраста представлена в таблице 7. Частота снижения уровня IgG (9/15%) и IgA (36/60%) у детей 3-6 лет достоверно выше по сравнению с 7-9 лет (IgG - 3/15% и IgA – 6/30% соответственно), достоверно для IgA ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$). Изменение частоты других показателей у детей разного возраста не было достоверным.

Таблица 7. Частота выявления нарушений показателей иммунной системы у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Показатели иммунной системы	количество / % детей	
	3-6 лет, n=60	7-9 лет, n=20
Т-клетки (снижение CD3 ⁺ - или CD4 ⁺ -)	9/15	5/25
снижение IgG (кровь)	9/15	2/10
снижение IgA (кровь)	36/60*	6/30
снижение IgM(кровь)	20/33,3	2/10
повышение IgE (кровь)	30/50	16/80
В-клетки (снижение CD19 ⁺ -клеток)	Нет	Нет
Нарушения врожденного иммунитета		
Интерферон, снижение синтеза клетками		
ИФН-α (кровь)	12/40, n=30	6/30, n=20
ИФН-γ (кровь)	15/50	9/45
Спонтанная хемилюминесценция	2/3,3	1/5
Звено естественных киллеров		
снижение CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клеток	5/8,3	2/10
Снижение TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клеток **	18/30	6/30
Повышение TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клеток **	42/70	13/65
Повышение TLR2 ⁺ CD14 ⁺ -клеток**	40/66	12/60

* - $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$; ** - рецепторы определяли на моноцитах

В таблице 8 показаны показатели у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и в группе сравнения без ООЛТ, частота ОРВИ 3-5 раз в год. Наблюдается более высокий уровень IgG, IgA, показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, спонтанной продукции ИФН-γ, индуцированного синтеза ИФН-α и ИФН-γ у детей без повторного ООЛТ с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без очагов хронической инфекции ($p < 0,05$).

Достоверной разницы количества CD3⁺CD16⁺-, CD14⁺-клеток, индекса стимуляции, ИФН-α в сыворотке, спонтанной продукции ИФН-α не отмечено. Сравниваемые группы сходны по полу и возрасту.

Таблица 8. Иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ и в группе сравнения.

Показатели		Дети с частотой ОРИ 3-5 раз в год	Дети с повторным ООЛТ и ОРВИ 6-12 раз в год
		3-9 лет, n=30	3-9 лет, n=30
IgG (кровь) мг/мл		6,8-16,4*	5-11,4
IgM (кровь)мг/мл		0,72-2,2	0,48-1,8
IgA (кровь)мг/мл		0,62-1,8*	0,23-1,6
IgE (кровь) МЕ/мл		50-102*	50-2000
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	5-20	5-19
CD14 ⁺ -клетки**	%	64,7-94,2	60,5-98,8
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки**	%	24,3-44,6*	54,1-94,9
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клетки **	%	25,2-51,4*	35,5-96,2
CD14 ⁺ CD119 ⁺ -клетки **	%	28,8-46,3*	98,8-100
Спонтанная хемилюминесценция mV/мин.		18-34*	8-26
Индукцированная хемилюминесценция mV/мин		160-380*	100-620
Индекс стимуляции		31-52	30-75
Интерферон пкг/мл,			
Уровень в крови ИФН-α		1-6, n=20	1-3, n=20
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-α		1-16	1-13
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α		265-760*	115-460
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-γ		10-42*	0-38
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ		367-1324*	62-1499

*p<0,05, метод Манна-Уитни; ** - рецепторы определяли на моноцитах

У детей без повторного ООЛТ достоверно более низкий уровень IgE, снижена экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках.

У большинства детей с повторным ООЛТ и ОРВИ повышена экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках ($p<0,05$). Достоверной разницы в количестве CD3-CD16⁺-, CD14⁺-клеток, уровне индекса стимуляции, ИФН- α в сыворотке, спонтанной продукции клетками ИФН- α не отмечено. У детей без повторного ООЛТ достоверно более низкий уровень IgE, снижена экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках. У большинства детей с повторным ООЛТ и ОРВИ повышена экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках. Представленные результаты получены впервые.

Установлена обратная связь средней силы между уровнем сывороточного IgG и частотой эпизодов повторного ООЛТ, $r=-0,6432\pm 0,06$ ($p<0,05$).

В таблице 9 представлена экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов у пациентов с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Таблица 9. Экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов у пациентов с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Показатели	TLR2 ⁺ CD14 ⁺ - клетки (%)**, n=30	TLR4 ⁺ CD14 ⁺ - клетки (%), ** n=30
Число эпизодов ОРВИ в год у 1 больного, 6-8	45,4-56,0*	35,5-46,5*
Число эпизодов ОРВИ в год у 1 больного, 10-12	74,1-94,9	65,5-96,2

* $p<0,05$, метод Манна-Уитни; ** - рецепторы определяли на моноцитах

Количество TLR2⁺CD14⁺-, TLR2⁺CD14⁺-клеток достоверно повышается с повышением числа ОРВИ у больного ($p>0,95$).

Таким образом, при клинико-иммунологическом обследовании детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ отмечено достоверное снижение сывороточного IgG и IgA, наиболее выраженное в возрасте 3-6 лет. Количество CD3⁺-, CD4⁺-клеток было снижено у 15-20% детей разного возраста. Не отмечено значительных изменений количества CD8⁺-, CD19⁺-

клеток, ИРИ. Показатели врожденного иммунитета, такие как ЕК ($CD3^+CD16^+ -$) и ТЕК ($CD3^+CD16^+ -$), $CD14^+$ -клетки, показатели хемилюминесценции были в пределах нормы.

Мы наблюдали достоверно более высокий уровень IgG, IgA, показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, уровень спонтанной продукции клетками ИФН- γ , индуцированного синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ у детей без ООЛТ с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта (группа сравнения).

Впервые изучена экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов ($TLR4^+CD14^+ -$, $TLR2^+CD14^+ -$), рецепторов к ИФН- γ ($CD14^+CD119^+ -$). С одной стороны, мы видим повышение экспрессии TLR2, TLR4, $CD119^+$ на $CD14^+$ -клетках, а с другой стороны, снижен синтез ИФН- γ клетками, что указывает на процессы дисрегуляции в иммунной системе. Установлена обратная связь средней силы между уровнем сывороточного IgG и частотой эпизодов повторного ООЛТ и ОРВИ, $r = -0,6432 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

У детей без ООЛТ достоверно более низкий IgE, ниже экспрессия рецепторов $TLR2^+$, $TLR4^+$, $CD119^+$ на $CD14^+$ -клетках. Представленные результаты получены впервые.

3.2. Клинико-аллергологическая характеристика детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита и респираторных инфекций.

С учётом поставленных задач, мы изучили данные аллергологического анамнеза у 80 пациентов общей группы, набранной по мере обращаемости, и провели исследование аллергологического статуса у детей с АЗ.

Таблица 10. Отягощенность семейного анамнеза по атопии у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Аллергические заболевания у родственников		Количество (%) родственников	
		Все дети, n=80	Дети с БА через 3 года наблюдения, n=20
Всего родственников с аллергическими заболеваниями		48(60)	14(70)
Всего родственников с бронхиальной астмой		25(31,25)	6(20)
Бронхиальная астма	У матери	3(3,75)	2(10)
	У отца	5(6,25)	2(10)
Бронхиальная астма у деда по линии	Отца	2(2,25)	Нет
	Матери	3(3,75)	Нет
Бронхиальная астма у бабушки по линии	Отца	Нет	Нет
	Матери	7(8,75)	2(10)
Бронхиальная астма у прабабушки по линии	Отца	1(1,25)	Нет
	Матери	4(5)	Нет
Всего родственников с аллергическим ринитом/поллинозом		11(13,75)	5(25)
Аллергический ринит/поллиноз	У отца	4(5)	1(5)
	У матери	3(3,75)	1(5)
Аллергический ринит /поллиноз у деда по линии	Отца	Нет	1(5)
	Матери	1(1,25)	Нет
Аллергический ринит/поллиноз у Бабушки по линии	Отца	1(1,25)	Нет
	Матери	2(2,5)	2(10)
Атопический дерматит	У отца	6(7,5)	2(10)
	У матери	2(2,25)	Нет

В таблице 10 представлены данные об отягощенности семейного анамнеза по атопии у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. У родственников

детей с повторным ООЛТ и ОРВИ наблюдались различные АЗ (БА, ИАР, ПАР, АтД). У детей с БА общее количество родственников с АЗ было выше, разница не была достоверной. У 7 (8,7%) пациентов наблюдалось сочетание АЗ у родственников разных поколений, например, у отца и деда по линии отца – АР или у матери и прабабушки по линии матери – БА.

В таблице 11 представлена динамика числа эпизодов ООЛТ и ОРВИ у пациентов за 3 года наблюдения и лечения.

Таблица 11. Динамика числа эпизодов ООЛТ и ОРВИ у пациентов

Показатели	На начало наблюдения, все дети, n=80	1-ый Год	2-ой год	3-ий год
Число эпизодов ООЛТ в год у 1 больного	3-8	3-6	3-5	2-4
Количество ОРВИ в год у 1 больного	6-12	6-10	6-8	4-7

Количество эпизодов ООЛТ и ОРВИ затрудняет, либо не позволяет проводить у детей с АЗ специфическую иммунотерапию (АСИТ). У 12 детей на начало наблюдения количество ОРВИ доходило до 12 в год, были исключены случаи длительностью менее 7 дней без повышения температуры до 38°C.

В таблице 12 показаны результаты наблюдения и лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ за 3 года.

Была исследована частота ОРВИ, как триггерных факторов для прогрессирования АЗ и формирования БА за 3 года наблюдения у пациентов с повторным ООЛТ. Через 3 года наблюдения и лечения у четверти (20/25%) детей сохранялись повторные эпизоды ООЛТ, их частота достоверно снижалась. У половины (40/50%) диагностирован повторный ООЛТ и ОРВИ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции (34 ребенка – 3-6 лет и 6 детей в возрасте 7-9 лет на начало

наблюдения). Эпизоды бронхита с синдромом обструкции отмечали не более 3-х раз за три года наблюдения.

Таблица 12. Клинико-аллергологическая характеристика детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ через 3 года наблюдения и лечения.

Показатели	Все дети, n=80	Дети с ООЛТ и ОРВИ, без БА, n=20	Дети с ООЛТ, ОРВИ и бронхитом с синдромом обструкции, без БА, n=40	Дети с ОРВИ и БА, n=20
Число эпизодов ларинготрахеита в год у 1 больного	3±0,3	1,65±0,4*	2,8±0,5	3,4±0,5+)
Количество ОРВИ в год у 1 больного	6,2±0,6	2,7±0,35*	5,6±0,96**	6,7±0,6
Уровень общего IgE МЕ/мл	273±20,4***	73±8,4*	98±10,2**	521,5±25,3
ОФВ1		в пределах нормы	в пределах нормы	Снижен

* $p<0,05$ при сравнении результатов детей с БА и с ларинготрахеитом; ** $p<0,05$ при сравнении результатов детей с БА и с ларинготрахеитом в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции; *** $p<0,05$ при сравнении результатов у детей с БА и детей в общей группе; +) – обострения БА.

У четверти (20/25%) пациентов диагностировали атопическую интермиттирующую БА легкого течения (9 детей в возрасте 3-6 лет и 11 детей – 7-9 лет), обострения наблюдали после ОРВИ и в период цветения при поллинозе. Частота ОРВИ была достоверно выше при БА по сравнению с детьми с повторным ООЛТ и детьми с повторными ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции ($p<0,05$). Частота эпизодов повторного ОРВИ была выше у детей с БА по сравнению с детьми без БА ($p<0,05$). Уровень общего IgE в общей группе колебался от 50 до 2000 МЕ/мл, у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ – от 50 до 80МЕ/мл, у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в сочетании с бронхитом с обструктивным компонентом - от 70 до 500МЕ/мл, а у пациентов с БА – от 60 до 2000 МЕ/мл. Уровень общего IgE при БА был достоверно выше по сравнению с детьми с повторным ООЛТ и ОРВИ, повторным ООЛТ и ОРВИ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции, а также с общей группой в целом.

Дифференциальный диагноз БА и бронхита с синдромом обструкции проводили, используя соответствующие рекомендации (Царькова С.А., 2015; Педиатрия, 2014; Клинические рекомендации – Бронхит – 2021-2022-2023; GINA, 2020). Острый бронхит с синдромом обструкции чаще бывает на фоне ОРВИ, свистящие хрипы с удлинением выдоха с 1-2 дня болезни, ЧДД редко превышает 60, диспноэ не выражено, оксигенация снижается редко, кашель в течение 5-7 дней, малопродуктивный, может быть сухой, а затем влажный, температура может не повышаться, общее состояние удовлетворительное. Обострения БА у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ наблюдались при поллинозе и ОРВИ, свистящие хрипы с удлинением выдоха продолжались после окончания симптомов ОРВИ, через 3 года наблюдали снижение ОФВ1 и снижение скорости выдоха в период обострения по бронхам среднего и мелкого калибра. Кроме того, уровень общего IgE был достоверно выше при БА.

Таблица 13. Специфическая сенсibilизация у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и АЗ (кожное тестирование).

Показатели	Количество (%случаев в группе)	
	Дети с ООЛТ и ОРВИ и АЗ, группа Ia, n=40	Дети с ОРВИ и БА, n=20
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides pteronissinus</i> и <i>farinae</i>	15(37,5)	8(40)
Сенсибилизация к пыльце деревьев	20(50)	9(45)
Сенсибилизация к пыльце злаков	7(17,5)	5(25)
Сенсибилизация к пыльце сорных трав	8(20)	3(15)
Сенсибилизация к эпидермису кошки	5(12,5%)	2(10)
Сенсибилизация к эпидермису собаки	4(10)	1(5)
Сочетание сенсибилизации к <i>Dermatophagoides</i> и пыльце деревьев и трав	20(50)	8(40)

В таблице 13 представлена специфическая сенсibilизация у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ, наблюдавшихся 3 года (Ia группа). Можно отметить полисенсibilизацию у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ, разница с детьми с БА не была значимой. Определена сенсibilизация у 20

(50%) детей к пыльце деревьев, у 7 (17,5%) – к пыльце злаков, у 8 (20%) – к пыльце сорных трав, у 15 (37,5%) – к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), у 5 (12,5%) – к эпидермису кошки, у 4(10%) к эпидермису собаки.

В таблице 14 представлены результаты определения специфических IgE у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ.

Таблица14. Специфические IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и АЗ.

Показатели	Специфические IgE кЕд/л, n=40 (КСП+)
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>	0,65 – 9,3
Сенсибилизация к <i>Dermatophagoides farinae</i>	0,35 – 6,6
Сенсибилизация к пыльце деревьев (береза, ольха, лещина)	0,56 – 8,4
Сенсибилизация к пыльце злаков (тимopheевка, овсяница, ежа)	0,35 – 4,2
Сенсибилизация к пыльце сорных трав (полынь, лебеда)	0,35 – 5,2
Сенсибилизация к эпидермису кошки	0,35 – 2,4
Сенсибилизация к эпидермису собаки	0,35 – 1,8
Сенсибилизация к плесневым грибам	0,35 – 0,5

Наиболее значимым был уровень специфических IgE к бытовым и пыльцевым аллергенам, что совпадает с клиническими симптомами. Специфические IgE определяли у детей с положительными ргіск-тестами (Ia группа). Известна различная степень чувствительности методов аллергодиагностики, результаты КСП и специфических IgE могут совпадать в 77% при АР (Трусова О.В., 2022).

У 40 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ (Ia группа) диагностированы АЗ: у 22 (55%) – ИАР; у 18(45%) - ПАР; у 13 (32,5%) – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма). У 15 (37%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени. 40 детей (Iб группа) с повторным ООЛТ и ОРВИ без АЗ. У 9 (22,5%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени, у 15 (37%) детей – хронический тонзиллофарингит, у 7 (17,5%) детей – рецидивирующий острый средний серозный отит. Полученные

результаты указывают на гетерологичность ООЛТ, необходимо дальнейшее изучение эндотипов ООЛТ и разработка дифференцированного подхода к лечению.

Наиболее выраженные изменения при повторном ООЛТ, ОРВИ и АЗ наблюдали при аллергологическом обследовании. У 60% близких родственников отмечаются АЗ, а у детей с развившейся БА через 3 года наблюдения и лечения повторного ООЛТ и ОРВИ – у 70% родственников были АЗ. У детей Ia группы определена сенсibilизация у 20(50%) детей к пыльце деревьев, у 7 (17,5%) – к пыльце злаков, у 8 (20%) – к пыльце сорных трав, у 15 (37,5%) – к бытовым и эпидермальным аллергенам (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, эпидермису кошки, собаки) методом кожного тестирования (prick-тесты). Повышен общий и специфические IgE. За 3 года наблюдения и лечения у детей не отмечалось выраженного стеноза гортани. У 25% детей отмечался повторный ООЛТ и ОРВИ. У 50% детей наблюдали повторный ООЛТ и ОРВИ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции, что также повышает риск развития БА. Диагноз установлен по принятым критериям (Клинические рекомендации. Бронхит, 2021-2022-2023). У 25% детей отмечено развитие БА, атопической, интермиттирующего течения. Триггерными факторами, которые более часто наблюдаются у детей с БА, являются эпизоды ОРВИ, аллергическая сенсibilизация, АЗ (АР, АтД), которые наблюдаются у обследованных детей.

Показано, что дети с повторным ООЛТ и ОРВИ не являются однородной группой, для эффективного лечения выделены дети с наличием аллергического воспаления и АЗ, охарактеризован их аллергологический профиль. Мы не определили необычных особенностей аллергической сенсibilизации у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ. Проведенное исследование имеет социальное значение, так как позволило выделить детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, нуждающихся в наблюдении аллерголога-иммунолога и подборе терапии.

Таким образом, в результате анализа клинических и иммунологических показателей нами установлена гетерогенность типов повторного ООЛТ у детей. Мы определили важную роль АЗ в течении и исходах повторного ООЛТ и ОРВИ. С учетом полученных данных необходим дифференцированный подход к назначению комплексной терапии у детей и наблюдение у аллерголога-иммунолога.

3.3. Антилейкотриеновые препараты в комплексном лечении детей с интермиттирующим аллергическим ринитом, повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита и респираторных инфекций.

Для изучения патогенеза и разработки алгоритма лечения обследовано 60 пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ, с сопутствующим ИАР (см. материалы и методы).

В таблице 15 представлена сенсibilизация у пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

Таблица 15. Специфическая сенсibilизация у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР (кожное тестирование).

Показатели	Дети с ООЛТ, ОРВИ и ИАР, n=60 Количество (%случаев)
Сенсibilизация к <i>Dermatophagoides pteronissinus</i> и <i>farinae</i>	4 (6,6%)
Сенсibilизация к пыльце деревьев	60(100%)
Сенсibilизация к пыльце злаков	5(18,3%)
Сенсibilизация к пыльце сорных трав	-
Сенсibilизация к эпидермису кошки	8(13,3%)
Сенсibilизация к эпидермису собаки	6(10%)

Причинно-значимыми аллергенами является пыльца деревьев. Сенсibilизация к другим аллергенам зафиксирована у небольшого количества пациентов, эти аллергены не являются причинно-значимыми, у пациентов не отмечено клинических симптомов в период цветения злаков. У больных с ИАР диагностирована сенсibilизация к пыльце деревьев, в период цветения наблюдаются: заложенность носа, ринорея, чихание.

В таблице 16 показан уровень специфических IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР. Высокий уровень специфических IgE наблюдается к пыльце деревьев – причинно-значимым аллергенам. Сенсibilизация к другим аллергенам не была выраженной и не сопровождалась на начало наблюдения клиническими симптомами.

Таблица 16. Специфические IgE у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

Показатели	Специфические IgE кЕд/л, n=40 (КСП+)
Сенсибилизация к Dermatophagoides pteronissinus	0,65 – 0,8
Сенсибилизация к Dermatophagoides farinae	0,35 – 0,8
Сенсибилизация к пыльце деревьев (береза, ольха, лещина)	0,9 – 9,6
Сенсибилизация к пыльце злаков (тимopheевка, овсяница, ежа)	0,35 – 1,2
Сенсибилизация к эпидермису кошки	0,35 – 1,4
Сенсибилизация к эпидермису собаки	0,35 – 1,2

На рис. 1 показано количество детей с сенсибилизацией к причинно-значимым аллергенам. В IIa и IIб группе у всех детей (100%) определена сенсибилизация к пыльце деревьев.

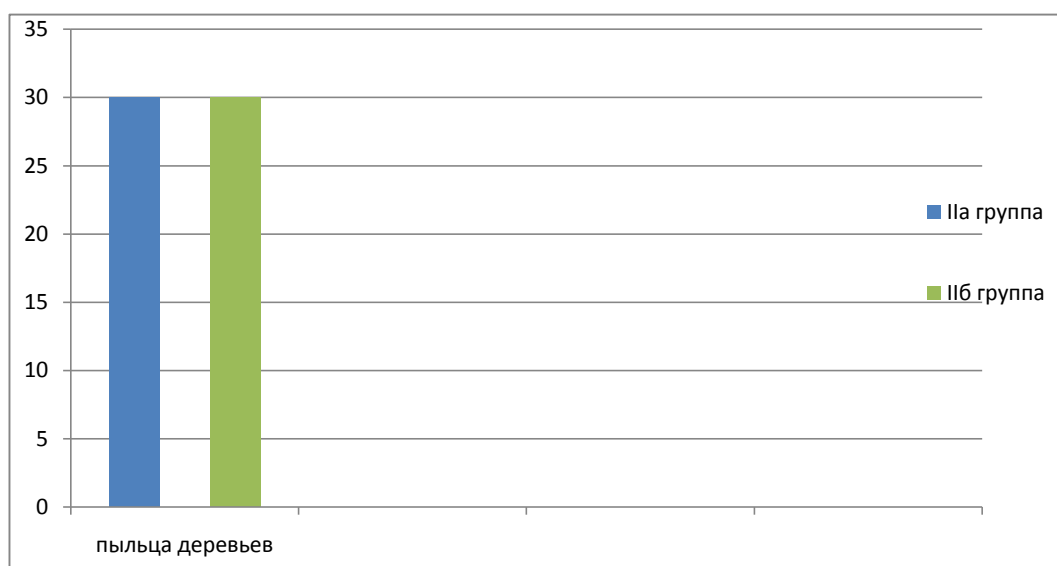


Рис. 1. Количество детей с сенсибилизацией к причинно-значимым аллергенам в IIa и IIб группах с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР по результатам КСП.

В таблице 17 представлен уровень общего IgE, частота повторного ООЛТ и ОРВИ. На 3-ем году наблюдения и лечения частота ОРВИ и ООЛТ снижаются.

Таблица 17. Уровень общего IgE (МЕ/мл) и показатели у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР за 3 года наблюдения.

Показатели	Дети с повторным ООЛТ, ОРВИ, ИАР
IgE (МЕ/мл)	70-300
Частота ОРВИ в 1-ый год	6-12
Частота ОРВИ в 3-ий год	3-6
Частота ООЛТ в 1-ый год	3-8
Частота ООЛТ в 3-ий год	3-5

На рис. 2 представлены клинические результаты пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР после 3-х лет наблюдения и лечения.

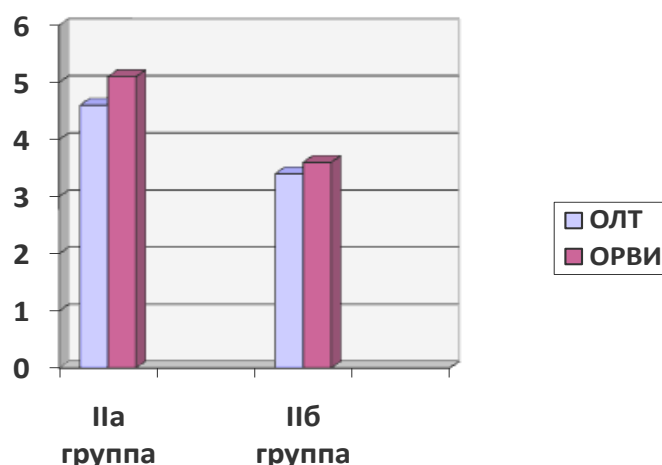


Рис. 2. Частота повторного ООЛТ и ОРВИ у одного пациента за 3-ий год наблюдения.

Частота эпизодов ООЛТ на 3-ем году наблюдения была ниже у детей IIб группы с ИАР ($3,4 \pm 0,35$ эпизодов у 1 больного в год), при сравнении со IIа группой ($4,6 \pm 0,4$ эпизодов) ($p < 0,05$). На начало наблюдения у всех детей ОРВИ сопровождалась повышением температуры до 38°C , катаральными явлениями; частота колебалась от 6 до 12 раз в год. На 3-ем

году наблюдения частота ОРВИ во Пб группе с ИАР составляла $3,6 \pm 0,4$ раз в год у ребенка и была достоверно ниже, чем у детей, не получавших монтелукаст в Па группе - $5,1 \pm 0,7$ эпизодов ОРВИ соответственно ($p < 0,05$)

В таблице 18 показано распределение детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР на 3-ем году наблюдения и лечения с учетом клинических проявлений и нозологических форм заболеваний. В результате проводимого лечения число детей без эпизодов ООЛТ достоверно выше во Пб группе – 12 (40%) по сравнению с группой Па – 6 (20%) ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$).

Таблица 18. Количество детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в ИАР или с бронхиальной астмой через 3 года лечения

Группы детей	Дети с повторным ОРВИ, ИАР и БА	Дети с повторным ОРВИ, ИАР, без эпизодов ООЛТ
Па группа, n=30	7 (23%)	6 (20%)
Пб группа, получавшие монтелукаст, n=30	3 (10%)*	12 (40%)

* $p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$

Число детей с повторным ООЛТ, ОРВИ, ИАР и развитием БА достоверно выше в Па группе – 7(23%) в сравнении со Пб группой, получавшей монтелукаст – 3 (10%) ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). Обострения БА наблюдали после ОРВИ и в период цветения при поллинозе. Дифференциальный диагноз проводили, используя соответствующие рекомендации (Зайцева О.В, 2005; Национальная программа Бронхиальная астма у детей, 2017; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

После установления диагноза атопической, интермиттирующей БА легкого течения дети Па группы и Пб группы получали соответствующее лечение, см. материалы и методы.

В таблице 19 представлена схема лечения ИАР, проводимого у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ за 3 года наблюдения. Препараты для лечения были назначены в возрастных дозировках под контролем симптомов ИАР.

Диагностирован ИАР легкого течения, при обострении на первом году наблюдения был назначен антигистаминный препарат, см. материалы и методы.

Таблица 19. Схема лечения детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР за 3 года наблюдения.

Группы детей	Антилейкотриеновые Препараты	Системные антигистаминные препараты	Интраназальные Кортикостероиды
Па группа			
1-ый год наблюдения	-	+	-
2-ой год наблюдения	-	+	+
3-ий год наблюдения	-	+	+
Пб группа			
1-ый год наблюдения	+	+	-
2-ой год наблюдения	+	+	-
3-ий год наблюдения	+	+	+

При усилении симптомов ИАР (жалобы на чихание, заложенность носа) к системному антигистаминному препарату (левоцетиризин) был добавлен интраназальный кортикостероид (мометазон) во Па группе на 2-ом году, а в Пб группе позже, на 3-ем году наблюдения. 30 пациентов продолжали получать монтелукаст в течение 3 лет в комплексном лечении. Длительность назначения препаратов определяли под контролем симптомов заболевания (Аллергический ринит, клинические рекомендации, 2016-2017, 2020), см. материалы и методы. Использование визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки состояния у детей 3-6 лет затруднено.

В таблице 20 показана оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

Через 3 года наблюдения и лечения во Па группе наблюдается снижение выраженности симптома чихания и нарастает потребность в медикаментах ($p < 0,05$). Во Пб группе снижается выраженность симптома

чихания и интенсивности ринореи ($p<0,05$). Увеличение потребности в медикаментах (назначен мометазон спрей назальный дозированный 50 мкг./доза) наблюдали у 8 (26,6%) пациентов IIб группы и у 25 детей IIа группы, при оценке в баллах разница достоверна ($p<0,05$).

Таблица 20. Оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах

Группы детей	1-ый год наблюдения	3-ий год наблюдения
IIа группа		
Оценка назальных симптомов (баллы)		
Чихание	1,1±0,09	0,7±0,08*
водянистые выделения	1,2±0,3	0,9±0,1
Заложенность носа	1,6±0,4	1,5±0,3
Суммарный балл	2,5±0,4	1,9±0,2
Потребность в медикаментах (баллы)	0,9±0,08	1,8±0,1*
IIб группа, получавшая монтелукаст		
Оценка назальных симптомов (баллы)		
Чихание	1,2±0,07	0,6±0,05*
водянистые выделения	1,3±0,2	0,9±0,06*
Заложенность носа	1,5±0,26	1,1±0,1
Суммарный балл	1,1±0,09	1,2±0,08**
Потребность в медикаментах (баллы)	1,2±0,32	1,3±0,2* *

* $p<0,05$; ** $p<0,05$ – разница достоверна при сравнении результатов IIа и IIб группы

Таблица 21. Динамика показателей врожденного иммунитета

у больных с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР

Показатели		Дети с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР	
		IIа группа, n=20	IIб группа, n=20
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ - Клетки **	%	61,4±6,4	75,6±5,7
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ - Клетки **	%	54,3±7,6	69,4±8,3
Интерферон пкг/мл			
Уровень в крови ИФН-α		1,5±0,8*	3,4±0,6
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α		208±86	339±76
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ		160±92*	418±102

* $p<0,05$ при сравнении показателей до и после курса Бронхо-ваксома; ** - рецепторы определяли на моноцитах

В таблице 21 показана динамика показателей врожденного иммунитета у больных с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР через 3 года наблюдения. У детей IIа группы наблюдается тенденция к снижению экспрессии TLR2 и TLR4 на CD14⁺-клетках по сравнению со IIб группой, разница не достоверна. Уровень в крови ИФН-α и синтез клетками ИФН-γ был выше у детей IIб группы ($p<0,05$). Разница в синтезе клетками ИФН-α у детей IIа и IIб группы не была достоверной.

На рис. 3 представлена динамика клинико-лабораторных показателей у детей IIб и IIа группы с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР.

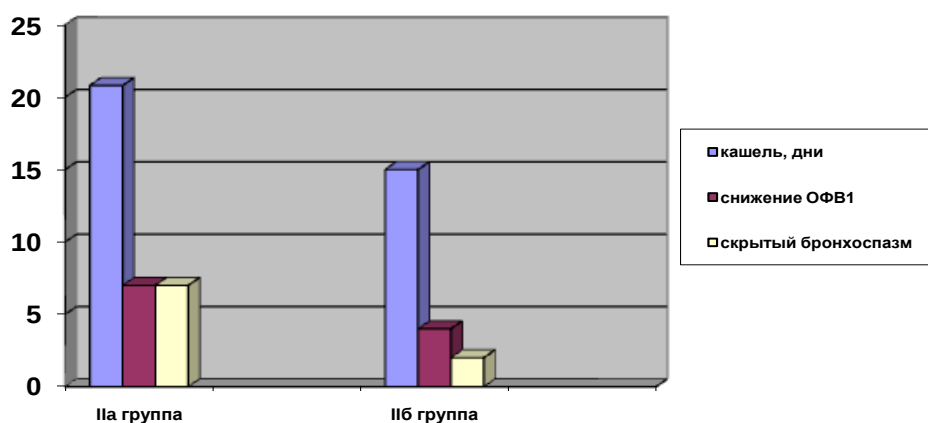


Рис. 3. Клинико-лабораторные показатели у детей IIа и IIб групп. Кашель – количество дней; снижение ОФВ1 – количество детей с БА; скрытый бронхоспазм – количество детей.

Число эпизодов ООЛТ у больного на 3-ем году в IIа группе, не получавшей монтелукаст, было $4,5\pm0,4$; во IIб группе $-3,4\pm0,3$, разница достоверна ($p<0,05$). Продолжительность кашля при ОРВИ составила в IIа группе – $20,8\pm0,9$; во IIб группе, получавшей монтелукаст - $15,2\pm1,5$ дней, разница достоверна ($p<0,05$).

Число детей со снижением ОФВ1 ниже нормы было в IIа группе – у 7 (23,3%), а во IIб группе - у 3 (10%) детей, разница достоверна ($\chi^2>3,8$; $p<0,05$) при обострении БА. Количество детей с положительной пробой на

«скрытый бронхоспазм» через 3 года составляло в Па группе – 8 (26,6%), во Пб группе – 3 (10%), разница достоверна ($\chi^2 > 3,8$; $p < 0,05$). Положительная проба на скрытый бронхоспазм указывает на риск формирования БА.

Таким образом, назначение монтелукаста в комплексном лечении у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР, контроль за пациентами способствует уменьшению аллергического воспаления, частоты ларинготрахеита, что имеет большое социальное значение. Наблюдается повышение ИФН- α и ИФН- γ . При наблюдении 3 года число детей с повторным ОРВИ и БА достоверно выше в Па группе с ИАР – 7(23,3%) в сравнении с группой, получавшей монтелукаст – 3(10%), уменьшается число детей с эпизодами ООЛТ в год, длительность кашлевого синдрома. Нежелательные явления при назначении монтелукаста в ходе проведения исследования зарегистрированы не были. Нами получен патент на изобретение «Способ профилактики бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями» (Чувирова А.Г., Ярцев М.Н., 2020).

3.4. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на клинико-иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваний.

Обследовано 50 детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией (аденоиды 1-2 степени, хронический тонзиллофарингит, хронический риносинусит, рецидивирующий серозный отит), пациенты получали вне периода обострения в лечении бактериальный лизат (Бронхо-Ваксом). Группы IIIa (25 детей) и IIIб (25 детей) сходны по полу, возрасту, характеру ЛОР-патологии и сопутствующих заболеваний, программе комплексного лечения, отбор в группы проводили рандомизированно. Группа IIIб дополнительно получала курсами бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), за 3 года наблюдения 4 курса (1-ый год – 2 курса, 2-ой и 3-ий год – по 1 курсу).

Таблица 22. Микрофлора, высеваемая из зева у детей с ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией (обследовано 50 детей).

Возбудитель	Кол-во/% детей, у которых высеивается возбудитель
Стафилококк в том числе <i>Staphylococcus aureus</i>	42/84 30/60
Стрептококки в том числе <i>Streptococcus pneumoniae</i>	35/70 27/54
Коринебактерии (<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>)	5/10
<i>Candida albicans</i>	12/24
Роста флоры не обнаружено	5/10

В таблице 22 представлена микрофлора слизистой зева у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией. Наиболее часто высеивается стафилококк, в частности *Staphylococcus aureus*. Два и более возбудителя выделены у 25 (50%), а один возбудитель – у 20 (40%) обследованных детей. У 5 (10%) детей роста флоры не было обнаружено.

Только в 60% случаев выделенные из зева штаммы стафилококка и в 50% случаев штаммы стрептококка были чувствительны к антибиотикам (амоксциллин, амоксициллин/клавуланат, азитромицин и др.). Результаты указывают на отсутствие 100% чувствительности возбудителей к антибиотикам. Назначение бактериального лизата (Бронхо-ваксом) может повысить эффективность лечения.

Таблица 23. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией.

Показатели		Дети, получавшие бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), n=25	
		До препарата	После 30 капсул
CD3 ⁺ - клетки	%	64,4±0,6	66±1,2
	X 10 ⁹ /л	1,36±0,18	1,48±0,21
CD4 ⁺ - Клетки	%	36,4± 0,9	38,5±1,1
	X 10 ⁹ /л	1,16± 0,23	1,4±0,31
CD8 ⁺ - Клетки	%	22,3± 0,8	25,4±0,9
	x 10 ⁹ /л	0,71± 0,09	0,79±0,12
ИРИ		1,09±0,17	1,23±0,2
CD19 ⁺ - Клетки	%	12,4±0,92	13,8±1,1
	x 10 ⁹ /л	0,42±0,05	0,46±0,06
Спонтанная хемилюминесценция mV/мин.		19,6±1,8	26,2±1,4*
Индукцированная хемилюминесценция mV/мин		298±10,4	326±10,8*
Индекс стимуляции		50,5±9,4	55,3±7,6
IgG (кровь)мг/мл		9,4±1,3	12,5±1,1*
IgM (кровь)мг/мл		1,05±0,09	1,2±0,12
IgA (кровь)мг/мл		0,9±0,1	1,3±0,14*
IgE (кровь) ME/мл		152,5±14,1	135,4±13,6

* p < 0,05 при сравнении результатов до и после курса бактериального лизата (Бронхо-ваксом)

В таблице 23 показано влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на иммунологические показатели у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией. Препарат назначали детям с повторным

ООЛТ, ОРВИ вне острого периода и обострения ЛОР-патологии с профилактической целью в возрастной дозировке. Клинико-иммунологическое обследование проводилось до начала приёма препарата, после курса (30 капсул). В дальнейшем антибиотики назначали по мере необходимости при обострениях с подтверждением инфекции *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (ПЦР-диагностика), гнойного отита, с учетом результатов посева на флору из зева (β -гемолитический стрептококк), при обострениях бронхита.

Динамика $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ -клеток не была значимой. На фоне приёма бактериального лизата отмечается повышение показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, уровня сывороточного IgG и IgA ($p < 0,05$), динамика IgM и IgE не была статистически достоверной.

Исследование гематологических показателей не отмечает значимой динамики количества лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и нейтрофильных лейкоцитов на фоне приема бактериального лизата (Бронхо-ваксом). У 2 детей на 3-4-й день приема препарата отмечалось повышение температуры до $37,2-37,5^{\circ}\text{C}$, которое контролировалось с помощью жаропонижающих препаратов, других побочных эффектов не отмечено.

Экспрессия рецепторов активации Т-клеток, динамика ЕКТ - и ЕК – клеток ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$, $CD3^+CD16^+$, $CD3^-CD16^+$ -клетки), показателей интерферонового статуса на фоне приёма препарата показана в таблице 24. В результате терапии нами отмечено повышение относительного количества активированных Т-клеток ($CD3^+HLA\text{-}DR^+$ -), ЕКТ- ($CD3^+CD16^+$) и ЕК-клеток ($CD3^-CD16^+$ -) ($p < 0,05$). Относительное количество $TLR2^+CD14^+$ и $TLR4^+CD14^+$ -клеток статистически значимо снижалось ($p < 0,05$). Мы не отмечали значимого изменения спонтанной продукции ИФН- α и ИФН- γ клетками. Отмечается повышение уровня сывороточного

ИФН- α и индуцированного синтеза ИФН- γ и ИФН- α клетками после окончания приема бактериального лизата (Бронхо-ваксом) ($p < 0,05$).

Таблица 24. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на показатели врожденного иммунитета у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией.

Показатели		Дети, получавшие бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), n=25	
		До препарата	После 30 капсул
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ -клетки	%	14,1 $\pm$ 1,1	22,2 $\pm$ 0,9*
	X 10 ⁹ /л	0,45 $\pm$ 0,09	0,55 $\pm$ 0,12
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	4,9 $\pm$ 0,9	9,1 $\pm$ 0,8*
	X 10 ⁹ /л	0,15 $\pm$ 0,04	0,3 $\pm$ 0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки	%	11,6 $\pm$ 0,8	17,8 $\pm$ 1,1*
	x 10 ⁹ /л	0,41 $\pm$ 0,06	0,48 $\pm$ 0,05
TLR2 ⁺ CD14 ⁺ -клетки**	%	85,4 $\pm$ 3,2	65,9 $\pm$ 3,9*
TLR4 ⁺ CD14 ⁺ -клетки **	%	80,1 $\pm$ 2,8	57,8 $\pm$ 4,9*
Интерферон пкг/мл			
Уровень в крови ИФН- α		1,4 $\pm$ 0,2	5 $\pm$ 0,7*
Спонтанная продукция клетками крови ИФН- α		6,8 $\pm$ 1,4	7,3 $\pm$ 1,7
Вirus-индуцированный синтез ИФН- α		289 $\pm$ 72	538 $\pm$ 69*
Спонтанная продукция клетками крови ИФН- γ		23,6 $\pm$ 2,8	25,5 $\pm$ 2,7
Митоген-индуцированный синтез ИФН- γ		721,8 $\pm$ 108	960 $\pm$ 98*

* $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после курса Бронхо-ваксома; ** - рецепторы определяли на моноцитах

В таблице 25 представлена клиническая эффективность при назначении бактериального лизата (Бронхо-ваксом) в комплексном лечении повторного ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологии. Данные за 6 месяцев до начала наблюдения получены при анализе анамнеза и выписок амбулаторных карт, они были сходны в контрольной группе и группе, получавшей бактериальный лизат в комплексном лечении. При назначении препарата у детей с повторным ООЛТ частота ОРВИ снижается в 2,4 раза (за 1 год, 2 курса) ($p < 0,05$).

Таблица 25. Влияние приёма бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на частоту обострений ЛОР-патологии у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ (2 курса, период наблюдения 1 год).

Показатели	За 6 месяцев наблюдения до бактериального лизата, n=25	За 6 месяцев наблюдения до начала исследования, группа сравнения, n=25	Через год наблюдения	
			Группа сравнения, n=25	Бактериальный лизат, n=25 (2 курса)
Частота обострений тозиллофарингита в месяц у одного больного	0,35±0,12	0,39±0,09	0,3±0,12	0,21±0,05
Частота обострений риносинусита в месяц у больного	0,24±0,04	0,25±0,05	0,18±0,06	0,11±0,03*
Потребность в назначении антибиотиков в месяц у одного больного (дни)	8,1±1,2	7,9±0,9	5,8±0,8**	3,5±0,7* ***
Число ОРВИ в год у одного больного	6,8±0,8	7,6±0,7	5,6±0,6	3,2±0,4* ***

*p<0,05 при сравнении данных до курса и после приема бактериального лизата;

p<0,05 при сравнении данных в контрольной группе на начало наблюдения и через год; *p<0,05 при сравнении данных после приема бактериального лизата и контрольной группе через год наблюдения

Таким образом, нами установлено, что при приёме бактериального лизата (Бронхо-ваксом) снижение частоты ОРВИ более выражено по сравнению с контрольной группой в 1,75 раза за год наблюдения ($p < 0,05$) и в 2,1 раза по сравнению с показателями за 6 месяцев до приёма препарата ($p < 0,05$). Снижение частоты обострений хронического тонзиллофарингита при назначении препарата не было достоверным. В контрольной группе достоверно снижалась потребность в назначении антибиотиков в 1,39 раза ($p < 0,05$), достоверной динамики других показателей в контрольной группе через год наблюдения по сравнению с показателями за 6 месяцев до начала исследования не отмечали. Нужно отметить снижение тяжести обострений ЛОР-патологии. Отмечалось более выраженное снижение потребности в антибиотиках в 2,3 раза у детей, получавших бактериальный лизат в сравнении с контрольной группой за год наблюдения ($p < 0,05$).

В таблице 26 представлены данные о клинической эффективности назначения бактериального лизата (Бронхо-ваксом) у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией за 3 года наблюдения.

В первый год наблюдения дети получили 2 курса препарата, у них наблюдались обострения ЛОР-патологии, эпизоды ОРВИ. При наблюдении на 2-м и 3-ем году обострения ЛОР-патологии и эпизоды ОРВИ наблюдались реже, поэтому было достаточно назначения по 1 курсу бактериального лизата (Бронхо-ваксом) в год. В контрольной группе через 3 года достоверно снижалась частота обострений тонзиллофарингита ($p<0,05$), снижение потребности в антибиотиках достоверно ($p<0,05$), динамика других показателей не была достоверной.

Таблица 26. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на частоту обострений ЛОР-патологии у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ (4 курса, период наблюдения 3 года)

Показатели	группа сравнения		Получавшие бактериальный лизат	
	Через год	3-ий год наблюдения	Через год	3-ий год наблюдения
Частота обострений тонзиллофарингита в год у одного больного	3,6±0,6	2,4±0,4*	2,5±0,3	1,3±0,2** ***
Частота обострений риносинусита в год у больного	2,2±0,4	2,0±0,3	1,3±0,3	0,9±0,2***
Потребность в назначении антибиотиков в месяц у одного больного (дни)	5,8±0,8	4,8±0,8	3,5±0,7	2,2±0,4***
Число ОРВИ в год у одного больного	5,6±0,6	4,5±0,5	3,2±0,4	1,7±0,3***

* $p<0,05$ при сравнении данных через год и через 3 года в контрольной группе; ** $p<0,05$ при сравнении данных через год и через 3 года в группе, получавшей бактериальный лизат; *** $p<0,05$ при сравнении данных в контрольной группе и в группе, получавшей бактериальный лизат через 3 года

В группе, получавшей препарат, за 3-ий год наблюдения достоверно снижалась частота тонзиллофарингита, ОРВИ ($p<0,05$). За 3-ий год все показатели в группе, получавшей бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), были ниже по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$), частота ОРВИ – ниже в 2,6 раза.

В ходе проводимого исследования нами выявлено влияние бактериальных лизатов на микробиом слизистых верхних дыхательных путей. На рис. 4. показана динамика высеваемости бактериальной флоры (*Staphylococcus aureus*) у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. Среди обследованных детей, получивших за год наблюдения 2 курса препарата (Бронхо-ваксом), наблюдается снижение относительного количества пациентов с высеиванием *Staphylococcus aureus*. На начало наблюдения *Staphylococcus aureus* высеивался в количестве выше 10^4 хКОЕ/мл в группе сравнения у 14 (56%), а через год наблюдения и лечения (традиционная терапия) – у 12 (48%) детей.

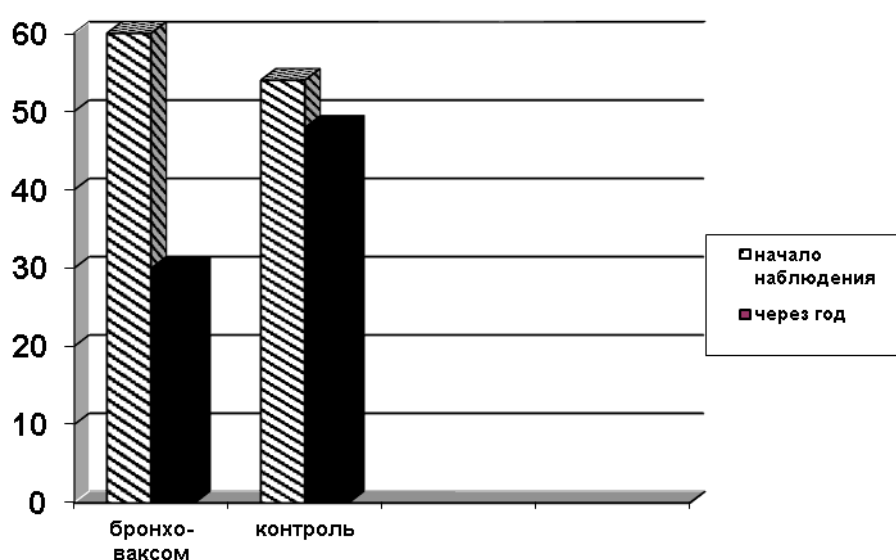


Рис. 4. Динамика высеваемости из зева *Staphylococcus aureus* у детей (%) с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ .

До приёма в комплексном лечении препарата (Бронхо-ваксом) *Staphylococcus aureus* высеивался в количестве выше 10^4 хКОЕ/мл у 15 (60%), через год после 2 курсов препарата – у 7 (28%) детей, разница достоверна по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$; $\chi^2 > 3,8$).

Таким образом, при назначении препарата (Бронхо-ваксом) наблюдается повышение показателей врожденного иммунитета: спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, ЕК- и ЕКТ-клеток, уровня ИФН- α в

крови, синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ . Нужно отметить повышение уровня IgG и IgA в крови. Не отмечалось повышения сывороточного IgE и обострения аллергических реакций. Количество CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток не повышалось, но повышается количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺-). Отмечалось снижение экспрессии TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺- клетках, что может быть связано с уменьшением персистенции бактериальной флоры. У детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией (аденоиды, хронический тонзиллофарингит, риносинусит) назначение препарата (Бронхо-Ваксом) в лечении приводит к снижению частоты обострений тонзиллофарингита в 2,6 раза, хронического риносинусита – в 2,2 раза, потребности в антибиотиках – в 1,75 раза, ОРВИ – в 2,4 раза по сравнению с показателями за 6 месяцев до приёма препарата. В контрольной группе потребность в назначении антибиотиков снижалась в 1,6 раза, частота обострений ОРВИ – в 1,2 раза, обострений хронического тонзиллофарингита – в 1,5 раза, хронического синусита – в 1,8 раза. Повторные курсы препарата (Бронхо-ваксом) за 3 года наблюдения способствуют снижению частоты обострений тонзиллофарингита, риносинусита, потребности в антибиотиках. Полученные результаты подтверждают возможность и целесообразность назначения Бронхо-ваксома в комплексном лечении повторного ООЛТ и ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией.

3.5. Алгоритм дифференциальной диагностики и лечения детей с повторными эпизодами острого обструктивного ларинготрахеита.

Представленное исследование позволяет выделить среди детей с повторным ООЛТ группу, нуждающуюся в диспансерном наблюдении у педиатра, аллерголога-иммунолога, и разработать рациональную тактику ведения таких больных, включая профилактику БА.

Данная группа детей с повторным ООЛТ характеризуется:

1. У детей с повторным ООЛТ и ОРВИ наблюдается дисрегуляция показателей иммунной системы. У детей разного возраста отмечено достоверное снижение уровня IgA и IgG в возрасте 3-6 лет по сравнению с детьми 7-9 лет (IgA -60% и 30%; IgG – 15% и 10% детей соответственно). Повышение IgE наблюдали у 80% детей 3-6 лет и у 50% детей 7-9 лет; снижение синтеза ИФН- α - у 40-30% детей; синтеза ИФН- γ – у 45-50% детей соответственно. У большинства детей разного возраста с повторным ООЛТ, ОРВИ наблюдается повышение экспрессии TLR2 и TLR4 рецепторов на CD14⁺-клетках.

2. При сравнении иммунологических показателей детей с повторным ООЛТ и ОРВИ с частотой 6-12 раз в год и детей без ООЛТ с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта, у последних наблюдался достоверно более высокий уровень IgG, IgA, показателей спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, уровень спонтанной продукции ИФН- γ , индуцированного синтеза ИФН- α и ИФН- γ ($p < 0,05$). Достоверной разницы в количестве CD3⁺CD16⁺-, CD14⁺-клеток, уровне индекса стимуляции, ИФН- α в сыворотке, спонтанной продукции ИФН- α не отмечено. У детей без ООЛТ достоверно более низкий IgE, менее выражена экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках. Представленные результаты получены впервые.

3. Факторами риска развития повторного ООЛТ, ОРВИ с сопутствующими АЗ является наследственная отягощенность. У 60%

родственников детей наблюдались различные АЗ (БА, АР/САР, АтД). У детей с БА количество родственников с АЗ было выше, разница не была достоверной. У 7 (8,75%) пациентов наблюдалось сочетание АЗ у родственников разных поколений, например, у отца и деда по линии отца – АР или у матери и прабабушки по линии матери – БА.

4. В результате за 3 года наблюдения и лечения у детей не отмечался выраженный стеноз гортани. У 25% детей продолжались эпизоды ООЛТ с частотой 3-8 раз в год. У 50% детей наблюдали повторный ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции. У 25% детей отмечено развитие интермиттирующей атопической БА, легкого течения.

5. Показано, что дети с повторным ООЛТ, ОРВИ не являются однородной группой. У 50% детей с повторным ООЛТ, ОРВИ, отобранных по обращаемости, выявлена аллергическая сенсibilизация, подтвержденная клиническими данными и методами обследования (prick-тесты, общий и специфические IgE). Определена сенсibilизация у 20 (50%) детей к пыльце деревьев, у 15 (17,5%) – к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), у 8 (20%) – к пыльце сорных трав, у 7 (17,5%) – у пыльце злаков, у 5 (12,5%) – к эпидермису кошки, у 4 (10%) – к эпидермису собаки, у 2 (5%) детей – к плесневым грибам.

У этих детей диагностированы АЗ: у 22 (55%) – ИАР; у 18 (45%) – ПАР; у 13 (32,5%) – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма).

6. У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ наблюдается персистенция инфекции респираторного тракта, что подтверждается высеиванием условно-патогенной бактериальной флоры: *Staphylococcus aureus* – у 56%, *Streptococcus pneumoniae* – у 35%, *Candida albicans* – у 10%. У них диагностирован повторный ООЛТ в сочетании с повторными ОРВИ и ЛОР патологией. У 9 (22,5%) детей диагностированы аденоиды 1-2 степени, у 15 (37%) детей – хронический тонзиллофарингит, у 12 (30%)

детей – хронический риносинусит, у 7 (17,5%) детей – рецидивирующий острый средний серозный отит.

У детей с частотой ОРВИ 3-5 раз в год без ООЛТ и без очагов хронической инфекции респираторного тракта можно отметить достоверно меньшую частоту высеваемости *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans*.

7. Для проведения эффективного лечения у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ охарактеризован их аллергологический профиль, общий и специфические IgE, КСП). Уровень общего IgE в общей группе колебался от 50 до 2000 МЕ/мл, у детей с повторным ООЛТ – от 50 до 80 МЕ/мл, у детей с повторным ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции - от 70 до 500 МЕ/мл, а у пациентов с БА – от 60 до 2000 МЕ/мл. У детей с повторным ООЛТ и БА наблюдалась полисенсibilизация (*Dermatophagoides*, пыльца деревьев и трав).

8. Проведённое исследование позволило выделить детей с повторным ООЛТ, ОРВИ, нуждающихся в наблюдении аллерголога-иммунолога, и подборе этиотропной терапии. В лечение детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР был включен монтелукаст после установления диагноза интермиттирующего АР легкого течения, что позволило снизить на ранней стадии процесс воспаления слизистых, частоту ОРВИ и сопровождалось повышением показателей врожденного иммунитета, уровня ИФН-α в крови и синтеза клетками ИФН-γ. Уменьшение воздействия триггерных факторов и этиотропная терапия приводит к снижению частоты развития БА и имеет большое социальное значение. Число детей с БА достоверно выше в группе ИАР, не получавшей монтелукаст – 7 (23,3%) в сравнении с группой, получавшей монтелукаст – 3 (10%), уменьшается число детей с эпизодами ООЛТ в год, длительность кашлевого синдрома.

9. Персистенция бактериальной флоры, очаги хронической инфекции респираторного тракта, частые ОРВИ, дисрегуляция иммунной

системы при повторном ООЛТ обосновывают введение бактериальных лизатов (Бронхо-ваксом) в схемы лечения детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями.

На рис. 5 представлен алгоритм комплексного лечения детей с повторным ООЛТ.

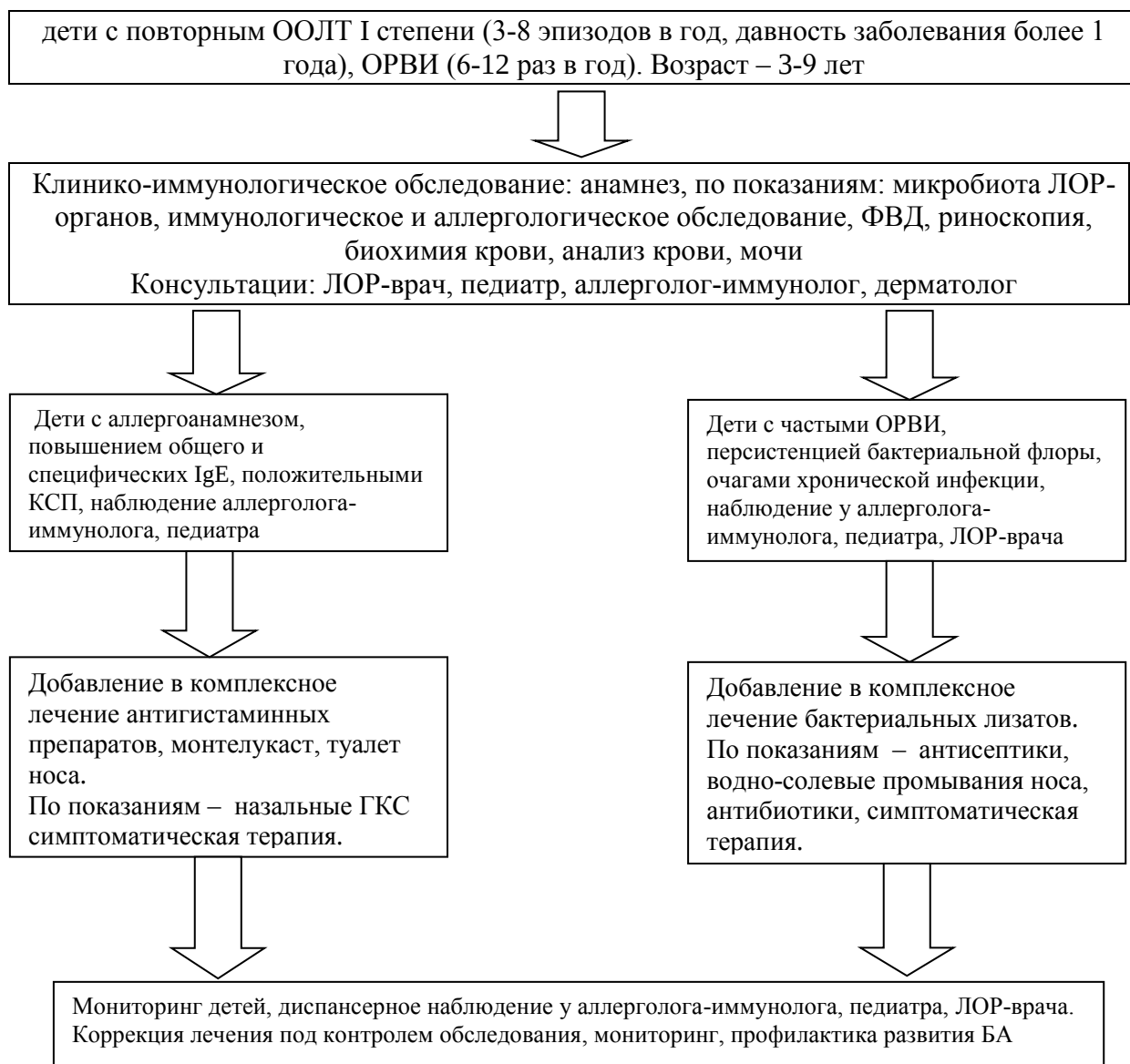


Рис. 5. Алгоритм лечения детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

Таблица 27. Анкета-опросник .

Вопрос/Показатели	Ответ	Оценка
отягощенность наследственности по атопии		
По линии отца		
Отец		
Бабушка		
Дедушка		
Прабабушка		
Прадедушка		
Тетя/дядя		
По линии матери		
Мать		
Бабушка		
Дедушка		
Прабабушка		
Прадедушка		
Тетя/дядя		
Частота эпизодов ООЛТ в год		
3-5		
6-9		
10-12		
Частота эпизодов ООЛТ в год ,осложненных		
Стенозом гортани		
Бронхитом		
БОС		
Частота ОРВИ в год		
2-4		
5-8		
9-12		
Сопутствующие аллергические заболевания		
ИАР		
ПАР		
АтД		
ПА		
Крапивница		
БА (установлена в период наблюдения)		
Сопутствующие заболевания ЛОР-органов		
Аденоиды 1-2 ст.		
Хронический тонзиллофарингит		
Хронический риносинусит		
Рецидивирующий отит		
Бытовые условия		
Грибковый рост в помещении		
Домашние животные		
Вредные привычки матери в период беременности (табакокурение/пассивно)		

При назначении Бронхо-ваксома наблюдается повышение показателей врожденного иммунитета: спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, ЕК- и ЕКТ-клеток, уровня ИФН- α в крови, синтеза ИФН- α ИФН- γ , уровня IgG и IgA в крови. Не отмечалось повышения IgE в крови и обострения АЗ и реакций.

Количество CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток не повышалось, но повышается количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺-). Отмечалось снижение экспрессии TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺-клетках, что может быть связано с уменьшением персистенции бактериальной флоры. У детей с повторным ООЛТ в сочетании с ЛОР-патологией (аденоиды, хронический тонзиллофарингит, риносинусит) назначение Бронхо-ваксома в комплексном лечении приводит к снижению частоты тонзиллофарингита - в 2,6 раза, хронического риносинусита – в 2,2 раза, потребности в антибиотиках – в 1,75 раза, ОРВИ – в 2,4 раза по сравнению с показателями за 6 месяцев до приёма препарата. В контрольной группе потребность в антибиотиках снижалась в 1,6 раза, частота ОРВИ – в 1,2 раза, хронического тонзиллофарингита – в 1,5 раза, хронического синусита – в 1,8 раза.

Анкета-опросник представлена в таблице 27. Разработана анкета-опросник родителей у детей с повторным ООЛТ, акцентированная для направления на консультацию аллергологу-иммунологу для назначения этиотропной терапии, см. таблицу 20. Жирным шрифтом выделены более значимые показатели. Максимальная оценка показателей по таблице – 38 баллов. Коэффициент корреляции между количеством баллов и выраженностью симптомов достоверен, начиная от 27 баллов ($r=0,65\pm0,07$; $p<0,05$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ для формирования АЗ определенное значение имеет отягощённость наследственности по атопии. Практически у 60% родственников наблюдались АЗ; среди них не отмечалось преобладания монопатологии, как в общей группе (80 человек), так и у детей с развитием БА, что указывает на полиэтиологию патогенеза АЗ и БА. У 7 (8,75%) пациентов наблюдалось сочетание АЗ у родственников разных поколений, например, у отца и деда по линии отца – АР, или у матери и прабабушки по линии матери – БА. Не отмечалось различий в нозологическом спектре АЗ со стороны отца или матери. Выраженный аллергический фон указывает на необходимость тщательного сбора семейного анамнеза и наблюдения у аллерголога-иммунолога. На начало наблюдения у обследованных детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ диагностированы: у 22(55%) – ИАР; у 18(45%) - ПАР; у 13 (32,5%) – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма).

У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ наиболее часто диагностируются – АР и БА (Ginasthma.org, 2019; Геппе Н.А., 2015). Ранняя диагностика БА и АР позволяет при назначении современных лекарственных препаратов, специфической иммунотерапии добиться контроля над заболеванием. По нашим данным, у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в дальнейшем может формироваться бронхит с синдромом обструкции или БА. Важно своевременное проведение дифференциальной диагностики и выбор правильной тактики лечения. Эпизоды ООЛТ чаще наблюдаются в возрасте 1-7 лет, затем частота может снижаться и не приводить к развитию БА (Старикова М.Г., 2004; Овсянников Д.Ю., 2012; Геппе Н.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Stick S., 2000; Lowe L.A. 2005). Причины формирования ООЛТ изучены недостаточно. В соответствии с классификацией МКБ-10 выделяют острый обструктивный ларингит

(ООЛТ) (МКБ 10 – J05.0) (Учайкин В.Ф., 1999; Учайкин В.Ф., 2001; Царькова С.А., 2015).

По данным Царева С.В. (2015) у детей старше 2-х лет выделены аллергениндуцированная, вирусиндуцированная, астма физического напряжения и неопределённая астма. Респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, вирусы гриппа А и В, аденовирусы, коронавирусы, энтеровирусы могут быть триггерными факторами и вызывать обструкцию (Геппе Н.А., 2013; Царев С.В., 2015; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010; Andersson C.V., 2020; Cevhertas L., 2020). Вирусы уменьшают тонус гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, повреждают слизистые, способствуют формированию хронического воспаления и проницаемости аллергенов, и синтезу ИЛ-4, ИЛ-5, IgE (Царев С.В., 2015).

По нашим данным, у детей с повторным ООЛТ наблюдалась различная частота ОРВИ (6-12 раз в год), формирование БА наблюдали у 20 (25%) детей, у них частота ОРВИ была достоверно выше по сравнению с общей группой и детьми с ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции. Риск БА увеличивается при наличии повышения IgE, сенсibilизации к пищевым, ингаляционным, бытовым аллергенам, при наличии сопутствующих заболеваний (АтД, ИАР, ПАР), АЗ в семье, особенно со стороны матери (Учайкин В.Ф., 1999; Ginasthma.org, 2019; Геппе Н.А., 2015).

У детей 3-6 лет, повторные эпизоды ООЛТ без симптомов стеноза гортани после санации хронических очагов инфекции (хронический тонзиллофарингит, аденоидит) наблюдали реже, чем при повторном ООЛТ с БА, что согласуется с данными других исследователей (Учайкин В.Ф., 1999; Овсянников Д.Ю., 2012; Геппе Н.А., 2015; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010). Повторный ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции через 3 года лечения диагностировали у 40 (50%) детей, преобладали дети старше 7 лет. Уровень общего IgE

колебался у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и БА - от 60 до 2000МЕ/мл, отмечались изменения показателей ФВД (снижение скорости выдоха по бронхам мелкого и среднего калибра – у 15 детей при обострении), положительные prick-тесты - у большинства детей, эти изменения были достоверно более выражены. По результатам prick-тестов наблюдается полисенсibilизация. Полученные результаты позволяют выделить среди детей с повторным ООЛТ, ОРВИ группу с АЗ и аллергическим воспалением, что имеет большое значение для выработки эффективной тактики лечения, так как у таких пациентов повышен риск формирования БА. У большинства детей эпизоды повторного ООЛТ заканчиваются до 7-летнего возраста (Fitzgerald D.A., 2003; Jartti T., 2004; Lemanske R.F., 2005). Ларингит может сочетаться с трахеитом и бронхитом с обструктивным компонентом, развитием БА (Schultz A., 2012).

У детей с повторным ООЛТ и БА преобладает полисенсibilизация (Dermatophagoides, пыльца деревьев и трав). Повышен общий и специфические IgE, подтверждена сенсibilизация к причиннозначимым аллергенам.

Специфическая сенсibilизация не была определена у 40 (50%) из 80 детей общей группы с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ. Наблюдение за детьми без аллергической сенсibilизации (40 детей – 50%) позволяет выделить другую группу для дальнейшего изучения механизмов патогенеза повторного ООЛТ, БА, роли вирусов, и персистирующей бактериальной флоры.

Наличие сочетания повторного ООЛТ, ОРВИ с АЗ (ИАР, ПАР, АтД) повышает риск развития БА. У больных БА в сочетании с хроническим риносинуситом, полипозом носа и АР, на слизистых верхних и нижних дыхательных путей определяется персистирующее аллергическое воспаление (Булгакова В.А., 2005; Чувирова А.Г., 2018; Ponikau J.U., 2003; Hellings P.W., 2006; Greiner A.N., 2011). Вирусы способствуют формированию хронического воспаления и проницаемости слизистых для

аллергенов, повышению синтеза ИЛ-4, 5, IgE (Царев С.А. 2015). Рино-синциатальная вирусная инфекция в сочетании с сенсибилизацией к аллергенам повышает риск развития БА (Jackson D.J., 2008; Andeson H.M., 2017). Мы не определили сенсибилизацию к аллергенам у 40 (50%) детей общей группы. Полученные результаты показывают необходимость продолжать изучение механизмов развития повторного ООЛТ.

Острый ларинготрахеит может сопровождать ОРВИ и указывает на более тяжелое течение вирусной инфекции (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 14.05.2019). Данных о мониторинге детей с повторным ООЛТ I степени, ОРВИ и проведении расширенного клинико-аллергологического обследования, разработке четких критериев гетерогенности заболевания, выделения детей с АЗ и аллергическим воспалением для проведения лечения, предупреждающего развитие БА, в опубликованных литературных источниках мы не нашли.

Клинические проявления позволили выделить детей с повторным ООЛТ (чаще 3-6 лет) в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции или БА (чаще старше 7 лет), что согласуется с данными других исследователей (Volovitz B., 1988; Martinez F.D, 1995; Зайцева О.В., 2005).

Программа лечения повторного ООЛТ II степени включает ингаляционные, или по показаниям вводимые парентерально, глюкокортикостероидные препараты, симптоматическую терапию (Зайцева О.В., 2005; Баранов А.А., 2005; Педиатрия, Национальное руководство, 2020). В 1980-1990-х годах появились антилейкотриеновые препараты, широко применяемые при БА, АР. Первыми препаратами были монтелукаст, пранлукаст (не зарегистрирован в России) и зафирлукаст. Наиболее изучен монтелукаст и его дженерики, включая Алмонт, как антагонисты рецепторов типа 1 цистениловых лейкотриенов респираторного тракта (CysLT1-рецепторов). Лейкотриены являются провоспалительными медиаторами, синтезируются альвеолярными

макрофагами и тучными клетками, способствуют бронхообструкции, гиперсекреции слизи, снижению мукоцилиарного клиренса, повышают проницаемость сосудов, хемотаксис эозинофилов, дифференцировку миофибробластов при развитии субэндотелиального фиброза (Smith O.O., 2000). Эффективность и целесообразность назначения антилейкотриеновых препаратов при БА и АР изучена хорошо (Lazarus S.C., 1998; Robinson D.S., 2001; Wilson A.M., 2001; Muijsers R.B., 2002; Storms W., 2007; Sessa M., 2018; Ненашева Н.М., 2017). По данным Theron A.J. (Theron A.J., 2014) антагонисты рецепторов типа 1 цистениловых лейкотриенов являются модуляторами врожденного иммунитета, повышают активность нейтрофильных лейкоцитов в борьбе с патогенами и уменьшают воспаление.

По нашим данным у детей, получавших монтелукаст на 3-ем году наблюдения уровень ИФН- α и синтез клетками ИФН- γ были выше, что указывает на активацию врожденного иммунитета. Дети с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР курсами получали антигистаминный препарат (левоцетиризин) в течение 3-х лет. Наблюдали 2 группы с ИАР, получавшая дополнительно монтелукаст (IIб группа) и не получавшая (группа IIа). Группы были сходны по полу, возрасту и клиническим проявлениям заболевания. ИАР легкого течения диагностировали впервые после обращения в клинику, лечение было начато препаратами I ступени. Длительность назначения препаратов определяли под контролем симптомов заболевания (Аллергический ринит, клинические рекомендации, 2016-2017, 2020), см. материалы и методы. В группе IIа уже на 2-ом году наблюдения был добавлен назальный кортикостероид (мометазон), а в группе IIб препарат был добавлен на 3-ем году. Увеличение потребности в медикаментах наблюдали у 8 (26,6%) пациентов IIб группы и у 25 детей IIа группы, при оценке в баллах разница достоверна.

При назначении монтелукаста в комплексном лечении отмечается уменьшение числа эпизодов повторного ООЛТ в год в группе Пб по сравнению с Па группой. Достоверно число детей с положительной пробой на скрытый бронхоспазм и снижением ОФВ1 ниже возрастной нормы было ниже во Пб группе. Число детей с формированием БА было достоверно ниже у детей с повторным ООЛТ во Пб группе, получавшей монтелукаст, что может быть связано с уменьшением аллергического воспаления при проведении эффективной терапии.

Известно, что сочетание БА и АР наблюдается у 55-85% больных. У 15-38% пациентов с АР развивается БА. АтД, гипертрофия аденоидов, ОРВИ могут быть триггерными факторами в развитии БА (Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации, 2020; Туровская А.А., 2023).

У больных, получавших монтелукаст, снижению частоты ОРВИ, ООЛТ, продолжительности кашля может способствовать снижение синтеза лейкотриенов и их провоспалительного действия, что способствует повышению мукоцилиарного клиренса, уменьшению хемотаксиса эозинофилов, синтеза провоспалительных цитокинов, гиперсекреции слизи (Smith O.O., 1998; Dominic A., 2003; Царькова С.А., 2013; Геппе Н.А., 2015). Снижение показателей ФВД (скорости выдоха по бронхам мелкого и среднего калибра в период обострения) было – у 7 детей с БА и ИАР, не получавших и у 3 детей группы, получавшей монтелукаст, разница достоверна. Наши данные подтверждают иммуномодулирующий эффект монтелукаста (Theron AJ, 2014) у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ на врожденный иммунитет, повышается синтез ИФН- α и ИФН- γ .

В доступной литературе мы не нашли исследований о применении монтелукаста при повторном ООЛТ, ОРВИ и ИАР, получен патент на изобретение (Чувирова А.Г., Ярцев М.Н., 2020). Известна целесообразность назначения монтелукаста у детей с диагнозом БА. Антилейкотриеновые препараты положительно проявили себя в лечении и достижении контроля БА у детей (Miligkas M., 2015; Ненашева Н.М., 2017).

Уровень общего IgE колебался у детей с АЗ от 60 до 2000МЕ/мл, он был достоверно выше, чем в группе без АЗ. Отмечено положительные КСП и повышение специфических IgE, у больных наблюдалась полисенсibilизация. Грибковая сенсibilизация не была доминирующей и не влияла на результаты.

У части детей с повторным ООЛТ обострения БА наблюдались на фоне эпизодов ОРВИ, что можно объяснить участием вирусов в патогенезе, при этом может отсутствовать сенсibilизация к стандартным аллергенам (Dominic A., 2003; Зайцева О.В., 2005; Геппе Н.А., 2013; Геппе Н.А., 2015; Чувирова А.Г., 2018). Патогенез повторного ООЛТ у детей без АЗ требует дальнейшего изучения. Данных о применении монтелукаста в комплексном лечении детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и результатах клинико-аллергологического обследования в опубликованной литературе не представлено.

По данным Харламовой Ф.С. с соавт. (2003) при назначении антигистаминных препаратов (Кларотадин) в течение 7 дней у детей с острым ларингитом и стенозом гортани нормализация температуры наблюдалась ко 2-м суткам у 58%, а в контрольной группе только у 35% детей. Симптомы интоксикации уменьшились у всех больных к 3-4 суткам приема антигистаминных препаратов в обеих группах. Симптомы ларингита купировались в основной группе через 2 суток приема антигистаминных (Кларотадин) у 60%, симптомы стеноза гортани у 65,5% детей в первые сутки, а в группе контроля - у 35% детей (симптомы ларингита) и у 55% детей – симптомы стеноза гортани купировались в первые сутки. Значительного превышения уровня общего IgE не наблюдалось, но через 5—6 дней приема антигистаминных (Кларотадин) он немного снизился, с $94,5 \pm 19,6$ МЕ/мл до $73,3 \pm 11,3$ МЕ/мл (разница не достоверна) (Харламова Ф.С., 2003).

При санации хронических очагов инфекции (хронический тонзиллофарингит, аденоидит) у детей рецидивы повторного ООЛТ

снижаются, что согласуется с данными других исследователей (Martinez F.D, 1995; Национальная программа, 2003; Зайцева О.В., 2005; Чучалин А.Г., 2012; Царькова С.А., 2013). Недостаточно изучено в патогенезе БА взаимодействие вирусов и бактериальной флоры. У мышей введение энтеротоксина В стафилококка в нос усиливало эозинофильную инфильтрацию слизистых (Ponikau J.U., 2003; Hellings P.W., 2006). У часто болеющих детей с очагами хронической инфекции вне острого периода ОРЗ имеется персистенция *Staphylococcus sp*, *Streptococcus sp.*, *Candida albicans* или их ассоциаций в мазках из зева и носа (Маркова Т.П., 2014). *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* также могут вызывать респираторные заболевания и обострение БА, усиливать синтез IgE и гиперреактивность бронхов (Muris-Espin M., 1998). Высокий уровень пневмококковых инфекций наблюдается у детей и пожилых людей с иммунодефицитами (Mellioli J., 2002). В патогенезе БА большое значение имеют вирусно-бактериальные ассоциации. Развитие воспаления при вирусных инфекциях сопровождается Th2-опосредованным локальным «цитокиновым штормом» (синтез ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ФНО- α , IgE, повышение экспрессии Fc ϵ рецепторов 1, 2 типа), что усиливает распространение «от ткани к ткани» сенсибилизации к аллергенам и формирование аллергического воспаления (Чучалин А.Г., 2007). С другой стороны, персистенция инфекции и бесконтрольное назначение антибиотиков способствует развитию резистентности (Maissonneuve E., 2014).

По нашим данным при клинико-иммунологическом обследовании детей с повторным ООЛТ, ОРВИ отмечено достоверное снижение сывороточного IgG и IgA, наиболее выраженное в возрасте 3-6 лет по сравнению с детьми 7-9 лет. Не отмечено значительных изменений количества CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD19⁺- клеток, ИРИ. Показатели врожденного иммунитета, такие как ЕК (CD3⁺CD16⁺-) и ТЕК (CD3⁺CD16⁺-), CD14⁺-клетки, показатели хемилюминесценции были в пределах нормы.

На снижение показателей в возрасте 3-6 лет может оказывать влияние незрелость иммунной системы у детей (Чувиров Д.Г., 2000; Чувиров Д.Г., 2004; Маркова Т.П., 2014; Herrod H.G., 1997; Daele J., 2000; Kilic S.S., 2000).

Однако, мы наблюдали достоверно более высокий уровень IgG, IgA, показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, уровень спонтанной продукции клетками ИФН- γ , индуцированного синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ у детей без повторного ООЛТ с частотой ОРВИ 3-5 раз в год, без очагов хронической инфекции респираторного тракта в сравнении с детьми с повторным ООЛТ и частотой ОРВИ 6-12 раз в год. Группы были сходны по полу и возрасту. По данным других исследователей наблюдалось снижение синтеза ИФН- γ мононуклеарными клетками у детей с инфекцией рино-синцитиальным вирусом (Aoyagi M., 2003; Caballero R.T., 2015).

По данным Кладовой О.В. при рецидивирующем крупе (обструктивный ларингит со стенозом гортани) имело место аллергическое воспаление, повышение уровня общего IgE, ИЛ-1, 3, 4, 6, 8, ФНО- α , снижение ИФН- γ ; количества CD4⁺-клеток; ЕК-клеток (CD16⁺) и повышение CD8⁺-клеток. Отмечается несостоятельность мукоцилиарной защиты в сочетании с высокой инфицированностью детей вирусными и бактериальными патогенами (более 16 эпизодов ОРВИ в год, частые обострения ларинготрахеита) (Кладова О.В., 2004). Дети, которых мы наблюдали не в острый период, с меньшим числом эпизодов повторного ОРВИ (6-12 раз в год). По нашим данным у детей наблюдается иммунодисрегуляция врожденного иммунитета, повышение экспрессии TLR2 и TLR4 рецепторов, снижение синтеза ИФН- α и ИФН- γ . Результаты получены впервые.

В последние годы изучаются показатели врожденного иммунитета при хронических и рецидивирующих инфекциях, в частности TLR рецепторов. После активации TLR рецепторов патогеном происходит

передача сигнала в ядро, активация синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, белков острой фазы (Barton G.M., 2002; Janssens S., 2003; Takeda K., 2003; Moore C.E., 2004; Sandor F., 2005). В семейство TLRs входит 5 подсемейств (TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR9). От полиморфизма TLR2 зависит чувствительность при развитии туберкулезного менингита (Thuong N.T., 2008). Взаимодействие липополисахаридов с CD14 рецептором через TLR4 приводит к активации синтеза цитокинов (Da Silva Correia J., 2001). TLR2 может активировать синтез цитокинов через белки *Chlamydia pneumoniae*, не являющиеся липополисахаридами (Netea M.G., 2002).

Нами изучена экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов на CD14⁺-клетках (TLR4⁺CD14⁺-, TLR2⁺CD14⁺-), рецепторов к ИФН- γ (CD14⁺CD119⁺-) при повторном ООЛТ, ОРВИ. У детей без повторного ООЛТ достоверно более низкий IgE, ниже экспрессия рецепторов TLR2⁺, TLR4⁺, CD119⁺ на CD14⁺-клетках. Представленные результаты получены впервые. Известно, что сочетанная активация синтеза ИФН- γ и экспрессии TLR (TLR4) приводит к активации транскрипционных факторов STAT1, IRF-1 антигенов цитокинов (ФНО, ИЛ-6, ИЛ-12), что запускает процессы активации иммунной системы (Qiao Yu, 2013). У 45-50% детей с повторным ООЛТ, ОРВИ наблюдалось снижение синтеза ИФН- γ , при этом у большинства пациентов повышена экспрессия TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺-клетках, что указывает на дисрегуляцию иммунологических взаимодействий и показателей. Одновременно наблюдается снижение синтеза ИФН- α у 30-40% детей разного возраста, что снижает противовирусную защиту при повторном ООЛТ, ОРВИ. Указанных результатов в доступной литературе не найдено.

Известно, что TLR рецепторы распознают консервативные структуры патогенов и запускают иммунологические механизмы защиты, активируя сигнальные пути, гены цитокинов. У больных с ОВИН выявлен дисбаланс TLR- опосредованной выработки ИФН- α (Хорева М.В., 2004). По данным

Хоревой М.В. количество TLR2⁺CD14⁺-клеток у детей 10-15 лет было 29,6±9,5%; у взрослых 20-40 лет - 39,7±11%, TLR4⁺CD14⁺-клеток у детей 10-15 лет было - 7,5±2,4%; у взрослых 20-40 лет - 6,8±1,3% соответственно. Экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов повышалась в острый период инфаркта миокарда при воспалении (Хорева М.В., 2004). По нашим данным, количество TLR2⁺CD14⁺-клеток и TLR4⁺CD14⁺-клеток у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ было выше, при этом диагностирована персистенция бактериальной флоры, частые ОРВИ, аллергическое и инфекционное воспаление. Снижение частоты ОРВИ, уменьшение аллергического воспаления и персистенции бактериальной флоры уменьшает экспрессию рецепторов, что совпадает с данными других исследователей (Ганковская Л.В., 2017).

Большое внимание уделяется изучению эпителиального барьера при вирусных инфекциях и проникновении аэроаллергенов. ИЛ-33 активирует синтез амфирегулина, лиганда для рецептора эпидермального фактора роста, промотирующего продукцию коллагена и ремоделирование, и влияющего на пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток. Снижение активности пролиферации эпителиальных клеток и синтеза коллагена коррелирует с выраженностью обструктивного синдрома (Monticelli L.A., 2011).

При респираторных инфекциях часто наблюдаются вирусно-бактериальные ассоциации, большое внимание уделяется изучению особенностей микробиома (Lee J.T. 2016) и местного иммунитета (Brandtzaeg P., 2013; 2017).

Нами наблюдались 50 детей (22 мальчика и 28 девочек; 38 детей 3-6 лет и 12 – в возрасте 7-9 лет) с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией в сочетании: аденоиды 1-2 степени – у 16 (32%), хронический тонзиллофарингит – у 18 (36%), хронический риносинусит – у 18 (36%), повторный отит – у 10 (20%) детей. Дети получали стандартное лечение. 25 детей получали дополнительно в комплексном лечении бактериальный

лизат (Бронхо-ваксом), 25 пациентов составляли группу сравнения. Показаниями к назначению бактериального лизата были: персистенция бактериальной флоры, частые ОРВИ, очаги хронической инфекции носоглотки и ротоглотки. При назначении препарата Бронхо-ваксом наблюдается повышение показателей врожденного иммунитета: спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, ЕК- и ЕКТ-клеток, уровня ИФН- α в крови, синтеза клетками ИФН- α и ИФН- γ , уровня IgG и IgA в крови. Не отмечалось повышение сывороточного IgE и обострения аллергических реакций и заболеваний. Количество CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-клеток не повышалось, но повышается количество активированных Т-клеток (CD3⁺HLA-DR⁺-). Отмечалось снижение экспрессии TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺- клетках, что может быть связано с уменьшением персистенции бактериальной флоры и числа ОРВИ. У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией (аденоиды, хронический тонзиллофарингит, риносинусит) назначение препарата (Бронхо-ваксом) в комплексном лечении приводит к снижению частоты обострений хронического риносинусита – в 2,2 раза, потребности в антибиотиках – в 1,75 раза, ОРВИ – в 2,4 раза по сравнению с показателями за 6 месяцев до приёма препарата. В группе сравнения потребность в назначении антибиотиков снижалась в 1,6 раза, частота обострений ОРВИ – в 1,2 раза, обострений хронического синусита – в 1,8 раза. Повторные курсы препарата (Бронхо-Ваксом) за 3 года наблюдения способствуют снижению частоты обострений тонзиллофарингита, риносинусита, потребности в антибиотиках. Полученные результаты подтверждают возможность и целесообразность назначения препарата (Бронхо-ваксом) в комплексном лечении повторного ООЛТ, ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией вне острого периода и получены впервые.

По данным проведённого мета-анализа Kearney SC с соавт. (2015) назначение бактериальных лизатов активировало врожденный иммунитет через TLR2, 6 и TLR9 рецепторы, активацию сигнальных путей и синтез

ИФН- γ , β , α , приводило к снижению частоты ОРВИ, эпизодов обструкции у детей и взрослых с ХОБЛ (Coviello S., 2014; Luan H., 2014; Kearney S.C., 2015), что согласуется с нашими результатами по назначению препарата (Бронхо-Ваксом) при повторном ООЛТ, ОРВИ и бактериального лизата (Исмиген) при БА у детей (Маркова Т.П., 2017).

Проведенное исследование имеет социальное значение, так как позволило выделить детей с повторным ООЛТ, нуждающихся в наблюдении аллерголога-иммунолога (50%), подобрать им соответствующую терапию. Впервые показано, что при назначении монтелукаста в комплексном лечении повторного ООЛТ, ОРВИ и ИАР уменьшается число детей с развитием БА, число эпизодов повторного ООЛТ в год, число детей с положительной пробой на скрытый бронхоспазм в сравнении с пациентами, не получавшими монтелукаст. Показано, что назначение препарата Бронхо-ваксом у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и очагами хронической инфекции рото- и носоглотки снижает частоту ОРВИ, обострений очагов хронической инфекции. Разработана анкета-опросник для родителей, которая акцентирует внимание педиатра на необходимости проведения комплекса мероприятий по профилактике развития БА, совместного ведения таких пациентов с аллергологом-иммунологом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты комплексного обследования с применением клинико-лабораторных, аллергологических, иммунологических и функциональных методов исследования для диагностики эндотипов повторного ООЛТ и разработка алгоритма лечения и профилактики развития БА имеют важное теоретическое, практическое и социальное значение для здравоохранения. Впервые изучены показатели системного и врожденного иммунитета при повторном ООЛТ и ОРВИ. У детей наблюдается дисрегуляция показателей иммунной системы, отмечено достоверное снижение уровня IgA и IgG в возрасте 3-6 лет по сравнению с детьми 7-9 лет (IgA – у 60% и 30%; IgG – у 15% и 10% детей соответственно). Повышение IgE наблюдали у 80% детей 3-6 лет и у 50% детей 7-9 лет; снижение синтеза ИФН-α - у 40-30%; синтеза ИФН-γ – у 45-50% детей соответственно. У большинства детей разного возраста с повторным ООЛТ, ОРВИ наблюдается повышение экспрессии TLR2 и TLR4 рецепторов на CD14⁺-клетках.

Аллергическая сенсibilизация выявлена у 50% из 80 обследованных детей с повторным ООЛТ, ОРВИ по результатам prick-тестов и определению специфических IgE. Можно отметить полисенсibilизацию у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ, сенсibilизация у детей с БА была сходной. У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ определена сенсibilизация: у 50% детей - к пыльце деревьев, у 17,5% – к бытовым аллергенам (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), у 20% - к пыльце сорных трав, у 17,5% – у пыльце злаков, у 12,5% – к эпидермису кошки, у 10% – к эпидермису собаки, у 5% детей – к плесневым грибам.

По данным семейного анамнеза у 60% близких родственников детей с повторным ООЛТ, ОРВИ диагностированы АЗ (БА, АР, АтД).

Среди причинно-значимых аллергенов преобладали пыльцевые (пыльца деревьев) и бытовые. У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и аллергической сенсibilизацией диагностированы АЗ: у 55% – ИАР; у 45% – ПАР; у 32,5% детей – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма). Выделен тип повторного ООЛТ с сопутствующими АЗ.

В результате за 3 года наблюдения и лечения у детей не отмечался стеноз гортани. У 25% детей продолжались эпизоды ООЛТ, 3-8 раз в год. У 50% детей наблюдали повторный ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции. У 25% детей развилась интермиттирующая атопическая БА, легкого течения, что имеет социальное значение.

Второй тип – повторный ООЛТ с сопутствующими ОРВИ и ЛОР-заболеваниями. У детей были диагностированы: у 9 (22,5%) детей – аденоиды 1-2 степени, у 15 (37%) – хронический тонзиллофарингит, у 12 (30%) – хронический риносинусит, у 7 (17,5%) детей – рецидивирующий острый средний серозный отит.

Персистенция бактериальной флоры, очаги хронической инфекции респираторного тракта, частые ОРВИ, дисрегуляция иммунной системы при повторном ООЛТ обосновывают введение бактериальных лизатов (Бронхо-ваксом) в схемы лечения детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями. При назначении Бронхо-ваксома наблюдается повышение показателей врожденного иммунитета: спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, ЕК- и ЕКТ-клеток, синтеза ИФН- α и ИФН- γ , уровня IgG и IgA в крови. Отмечалось снижение экспрессии TLR4 и TLR2 рецепторов на CD14⁺ клетках, что может быть связано с уменьшением персистенции бактериальной флоры. Не отмечалось повышения IgE в крови и обострения АЗ и реакций. Наблюдается снижение частоты тонзиллофарингита – в 2,6 раза, хронического риносинусита – в 2,2 раза, потребности в антибиотиках – в 1,75 раза, ОРВИ – в 2,4 раза по сравнению с показателями за 6 месяцев до приёма

препарата. В контрольной группе потребность в антибиотиках снижалась в 1,6 раза, частота ОРВИ – в 1,2 раза, хронического тонзиллофарингита – в 1,5 раза, хронического синусита – в 1,8 раза.

Полученные результаты позволили выявить гетерологичность патогенеза ООЛТ, впервые предложен дифференцированный алгоритм лечения детей. При назначении монтелукаста в комплексном лечении детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР отмечается уменьшение числа эпизодов повторного ООЛТ в год, длительности кашлевого синдрома при обострении. Число детей с формированием БА было достоверно выше у детей с повторным ООЛТ в группе, не получавшей монтелукаст, что может быть связано с уменьшением аллергического воспаления и подтверждается меньшей потребностью в лекарственных препаратах, уменьшением иммунодисрегуляции и повышением синтеза ИФН- α и ИФН- γ .

Своевременная диагностика, наблюдение аллерголога-иммунолога, использование современных методов лечения повысило эффективность терапии. Разработанная анкета-опросник позволяет выявить детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ, начать этиотропную терапию, что способствует снижению аллергического воспаления, профилактике БА и улучшает показатели врожденного иммунитета.

Для практического здравоохранения большое значение имеет полиэтиологичность заболевания, выделение детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ, диагностика особенностей атопической сенсibilизации, разработка эффективных методов лечения, включая монтелукаст и бактериальные лизаты (Бронхо-ваксом) у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и обострениями ЛОР-патологии.

Использование полученных результатов в докладах на российских и зарубежных конгрессах и конференциях, при проведении лекционных, и практических занятий для врачей на кафедре клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ

ФМБА России, способствует внедрению эффективных методов лечения повторного ООЛТ, ОРВИ и профилактике БА у детей.

ВЫВОДЫ

1. В иммунопатогенезе повторного ООЛТ у детей определены дисрегуляторные нарушения иммунной системы: снижен синтез ИФН- γ и ИФН- α ; уровень сывороточного IgA и IgG; повышена экспрессии TLR2 и TLR4 рецепторов на CD14⁺-клетках.

2. Повторный ООЛТ у детей ассоциирован с дисбиозом слизистой ротоглотки и персистенцией бактериальной флоры.

3. Доказано развитие аллергического воспаления и аллергической сенсibilизации у 50% детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, подтвержденное клиническими данными. В спектре сенсibilизации преобладает респираторная аллергия к пыльцевым и бытовым аллергенам.

4. У детей с повторным ООЛТ и ОРВИ выявлены АЗ: у 55% – ИАР; у 45% – ПАР; у 32,5% детей – сочетание с ИАР и АтД (ограниченно-локализованная форма).

5. Анамнестические данные раскрыли генетическую предрасположенность к АЗ у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ; у 60% близких родственников диагностированы бронхиальная астма и аллергический ринит.

6. Модернизация подхода к ведению пациентов с повторными ООЛТ и ОРВИ при сочетании с ИАР, с включением монтелукаста, способствовала уменьшению в 2,3 раза - формирования бронхиальной астмы по сравнению с группой детей, получавших лечение в рамках стандартной терапии без монтелукаста.

7. Дифференцированный подход к назначению бактериального лизата (Бронхо-ваксом) у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ в сочетании с ЛОР-патологией приводит к снижению частоты обострений хронического риносинусита – в 2,2 раза; тонзиллофарингита – в 1,5 раза; ОРВИ – в 2,4 раза, потребности в антибиотиках – в 1,75 раза.

8. У пациентов, получавших бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), отмечалось уменьшение дисрегуляции иммунологических показателей, снижение экспрессии TLR2 и TLR4 рецепторов, повышение синтеза ИФН- γ , ИФН- α , уровня IgG и IgA, снижение дисбиоза слизистых.

9. Разработанная анкета-опросник для родителей акцентирует внимание педиатра на необходимости проведения комплекса мероприятий по диагностике и профилактике БА, совместном ведении с аллергологом-иммунологом пациентов с повторным ООЛТ и ОРВИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева А.А. Рибосомальный комплекс в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у детей. / Алексеева А.А., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М. //Вопр. Совр. Педиатрии. – 2010. - Т.9, № 6. - С.127-130.
2. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов.-2016-2017.-40с. [Электронный ресурс.] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
3. Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ -2020.-56с. [Электронный ресурс.] https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/261_1.
4. Андропова Е.В. Особенности сенсibilизации у детей раннего возраста с аллергическим ринитом, проживающих в городах Магнитогорск и Белорецк. / Андропова Е.В., Лепешкова Т.С.//Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022.-№ 4.-С.14-21. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-14-21>.
5. Байтяков В.В. К возрастной характеристике слизистой оболочки гортани у детей. //Вести. Оторинолар. – 1970. - №5. - С.45-48.
6. Баранов А.А. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: / под общ. ред. А.А.Баранова, Н.Н.Володина, Г.А.Самсыгиной. //Руководство для практикующих врачей. – М. - Литера. -2007. – книга 1. - С.406-429.
7. Баранов А.А. Острый бронхит у детей. /Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Полякова А.С., Куличенко Т.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р. //Союз педиатров России. – 2016. – 26с.
8. Баранов А.А. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглоттит у детей. /Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д., Куличенко

- Т.С., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Полякова А.С., Артемова И.В.// Клинические рекомендации союза педиатров России. -2016 г. – 30с.
9. Бирс Марк Х. The Merk manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение /под ред. Бирс Марк Х./пер. с англ. Под ред. Чучалина А.Г.//М.:Литтера. - 2011.-900с.
10. Богомильский М.Р. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС-19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей./ Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И., Чувиров Д.Г., Ягольников О.В., Радциг Е.Ю., Стребкова О.А., Сквир И.Е.//Детский доктор. – 2000. - № 5. -С. 4-7.
11. Бондаренко А.Л. Грипп и другие ОРВИ: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Сост. А.Л. Бондаренко, Н.А. Савиных, М.В. Под общ. ред. А.Л.Бондаренко – Киров: Кировская ГМА. -2010, 110 с.
12. Булгакова В.А.Респираторные вирусные инфекции у детей и подростков с аллергической патологией. / Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б. //Детские инфекции.–2005. - 4 (4). – С.17-24.
13. Василевский И.В. Использование монтелукаста (Синглона) новая стратегия лечения аллергических заболеваний. //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2014. - №6. – С.52-67.
14. Гавалов С. М. Гиперреактивность бронхов как один из ведущих патофизиологических механизмов в возникновении «рецидивов» бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших пневмонию или ОРВИ // Детский доктор. — 1999. — № 4. — С. 19—23.
15. Ганковская Л.В. Особенности экспрессии TOLL-подобного рецептора 2 и TOLL-подобного рецептора 4 у детей с бронхиальной астмой. /Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Хорева М.В., Брагвадзе Б.Г., Огурцова А.Д., Алексеева А.А., Ганковский В.А., Свитич О.А.//Медицинская иммунология.– 2017. –19(4). –С.431-440.

16. Гаращенко Т.И. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС-19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. / Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. //Детский доктор. – 2001. - № 1. -С. 24-29.
17. Гаращенко Т.И. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний ЛОР-органов. / Гаращенко Т.И., Богомильский М.Р., Маркова Т.П.//Consilium medicum. Педиатрия. Приложение, 2002, т. 4, № 3, с. 7-14.
18. Геппе Н.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. / Геппе Н.А., Колосова Н.Г. //Фарматека. – 2013. - № 15(268). - С.40-43.
19. Геппе Н.А. Рибосомальный комплекс в профилактике частых респираторных заболеваний у детей. //Фарматека. – 2013. - № 1. – С.65-70.
20. Геппе Н.А. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у детей. / Геппе Н.А., Малахов А.Б., Колосова Н.Г.//РМЖ, - 2015, - № 22. - С.1307-1309.
21. Грищенко Е.А. Дендритные клетки: основные представления. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. - № 2. - С.9-17.
22. Жога В.Д. Роль вирусов и бактериальной инфекции в этиологии и патогенезе синдрома крупа при острых респираторных заболеваниях у детей. Дисс. на соискание степени к.м.н., Москва, 1970.
23. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. //Педиатрия. – 2005. - № 4. - С.94-105.
24. Зайцева О.В. Синдром крупа при острых респираторных вирусных инфекциях. //Атмосфера. Аллергология и пульмонология. – 2014. - №1. – С. 47-50
25. Заплатников А.Л. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. /Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. //РМЖ. Мать и дитя..- 2023- 6(1) - 50-59.

26. Караулов А.В. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. / Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. // Лечащий врач. – 2000. - №1. - С. 15-18.
27. Кладова О.В. Патогенетическое обоснование терапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. / Кладова О.В., Малиновская В.В., Мороз А.Ф. // «Человек и лекарство», М. - 2000. - С. 213–214.
28. Кладова О. В. Клинико-патогенетическое обоснование применения ИРС-19 у детей с бронхолегочными заболеваниями / О. В. Кладова и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — № 3. — С. 36—39.
29. Кладова О.В. Эффективное лечение синдрома крупа с помощью иммуномодулятора. / Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А., Легкова Т.П., Фельдфикс Л.И., Учайкин В.Ф. // РМЖ. – 2002. - № 3. - С. 138-144.
30. Кладова О.В. Иммунопатогенез, клиника и лечение рецидивирующего крупа у детей. Диссерт. на соискание степени доктора мед. наук, Москва, 2004.
31. Кладова О.В. Клинико-патогенетическое значение иммунитета при рецидивирующем крупе у детей. / Кладова О.В., Малиновская В.В., Сускова В.С., Харламова Ф.С., Легкова Т.П., Знаменская Р.С. // Детские инфекции. – 2004. - № 4. - С. 16-21.
32. Колосова Н.Г. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. // Фарматека.- 2013. - № 15(268). - С. 40-43.
33. Клинические рекомендации – Атопический дерматит – 2021-2022- 2023 (26.08.2021) – Утверждены Минздравом РФ
34. Клинические рекомендации – Бронхит – 2021-2022-2023, 34с. (28.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1)

35. Клинические рекомендации. Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин. 2021 [Электронный ресурс] Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1
36. Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021, 14.05.2019) – [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1).
37. Клинические рекомендации. Острый ларингит. Национальная медицинская ассоциация отоларингологов. Союз педиатров России. 2020 г. 36с. – [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1).
38. Клинические рекомендации – Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит) – 2021-2022-2023 (28.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ, 30с.) [Электронный ресурс] Доступно по: [https:// cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/662_1).
39. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. Межрегиональная общественная организация Российское Респираторное Общество. Всероссийская общественная организация Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. Общероссийская общественная организация Союз педиатров России. – 2021. -161с.
40. Ключников С.О. «Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста». / Ключников С.О., Болдырев В.Б., Демин В.Ф. //Патология новорожденных и детей раннего возраста, М.- 2002.- том №2. - С.318.30.
41. Когут Т.А. Стенозирующий ларингит у детей. / Когут Т.А., Емеличева Л.Г., Ратынская Н.В. //Учебное пособие. – Ярославль, 2013. - С.39.
42. Костинов М.П. Иммунокоррекция в педиатрии. //М., Медицина для всех. – 2001. -237с.
43. Круп у детей (острый обструктивный ларингит) МКБ-10 J05.0: клинические рекомендации. – Москва: Оригинал-макет, 2015 г. - 32 с.

44. Кубылинская И.А. Фармакотерапия: Применение Бронхо-Ваксома в профилактике и лечении острых и хронических заболеваний ЛОР-органов у детей. //Конспект. –2006. - № 15. - С.420-426.
45. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. /Курбачева О.М., Павлова К.С. //РАЖ. – 2013. - № 1. – С.15-24.
46. Лучихин Л.А.Профилактика и лечение воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей препаратами ИРС-19. / Лучихин Л.А., Белякова Л.В., Гуров А.В.//Вестн. оториноларингол.– 2000. - № 4. - С. 54-56.
47. Маркова Т.П. Механизм действия и эффективность Бронхо-мунала в группе длительно и часто болеющих детей. / Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И.//Иммунология. – 1999. - №6. -С. 49-52.
48. Маркова Т.П. Механизм действия ИРС-19 в группе длительно и часто болеющих детей. / Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Гаращенко Т.И. // Иммунология, - 2000. - N 5. –С.56-59.
49. Маркова Т.П. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. / Маркова Т.П., Чувиров Д.Г.//Иммунокоррекция в педиатрии. Под редакц. М.В.Костинова. М. - Медицина для всех. – 2001. -С. 91-99.
50. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М., из-во ТОРУС ПРЕСС. – 2014. - 196с.
51. Маркова Т.П., Исмиген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. / Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувирова А.Г.//Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. – 2017. - т.96, № 4. - С. 159-165.
52. Мизерницкий Ю.Л. Иммунокоррекция в комплексной терапии респираторных заболеваний. / Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. //Пульмонология, приложение к Consilium Medicum. – 2005. - т. 7, № 16. - С.26-32.

53. Намазова Л.С. Патогенетические основы дифференцированного лечения бронхиальной астмы у детей. // Дисс. доктора мед. наук. - М.-2000.
54. Национальная программа Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика, - Москва. - Издание пятое переработанное и дополненное – 2017. – 161 с.
55. Ненашева Н.М. Роль антилейкотриеновых препаратов в достижении контроля бронхиальной астмы. //Мед. Совет. -2017. - № 18. С.44-55.DOI10.21518/2079-701X-2017-18-55-55
56. Несунова А.Ю. К вопросу о сезонном аллергическом рините. /Несунова А.Ю., Ненашева Н.М. //Практическая аллергология. – 2023. - № 1. –С. 8-16.
57. Новак Д. Действие бактериального экстракта ИРС-19 на концентрацию перекиси водорода и активность миелопероксидазы в смывах полости носа у больных хроническим бронхитом. /Новак Д., Прозиньски М., Пиетрас Т. и др.//Тер. архив. – 2001. - № 3. - С. 40-44.
58. Овсянников Д.Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей. //Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. - №1. -С.18-24.
59. Оториноларингология. Национальное руководство. Под редакц. Член-корреспондента РАН Пальчуна В.Т. -2-еизд., испр. и доп. М.ГЭОТАР-Медиа. – 2022-1024с.
60. Педиатрия: национальное руководство. Краткое издание. Под редакц. А.А. Баранова: – М.: Гэотар-медиа. - 2014 - 768с.
61. Прокопенко В.Д. Иммунологические аспекты эффективности бактериальных препаратов при заболеваниях полости рта. / Прокопенко В.Д., Скрипкина Г.В., Мудров В.П., Жук И.В., Морисенкова Н.В., Лолокова Н.В., Нелюбин В.Н. //РМЖ. – 2002. - № 3. - С.129-134.
62. Рывкин А.И. Механизмы течения рецидивирующего бронхита у детей. / Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М. и др.//Педиатрия. - 2001г. - №1. - С.8-13.

63. Савенкова М. С. Рецидивирующий круп (клиника, патогенез, перспективы лечения) / М. С. Савенкова, В. Ф. Учайкин, Е. И. Карасева // Российский педиатрический журнал. - 1998. - № 5. - С. 14-19.
64. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом. // Педиатрия. – 2008. – 87 (1). – С. 133-138.
65. Старикова М.Г. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующих ларинготрахеитов у детей, лечение и профилактика. //Дисс.канд. мед. наук, Екатеринбург. – 2004.
66. Трусова О.В. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли /Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., Макарова И.В., Платонова Н.Б. //Аллергология и в педиатрии. – 2022. - №2. – 19-26.
67. Туровская А.А. Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов. Взаимосвязь, современный взгляд на диагностику и терапию. /Туровская А.А., Костина Е.М., Трушина Е.Ю., Орлова Е.А. //Практическая аллергология. – 2023. - № 1. – С.56-60.
68. Учайкин В.Ф. Синдром крупа как проявление респираторного аллергоза. /Учайкин В.Ф., Савенкова М.П., Карасева Е.И., и др. //Педиатрия. - 1999. - №6. - С.9-15.
69. Учайкин В.Ф. Синдром крупа решенные и нерешенные проблемы. Материалы и доклад на VIII Национальном Конгрессе «Человек и лекарство», Москва, - 2-6.04. - 2001.
70. Харламова Ф.С. Патогенетическое обоснование и преимущества терапии ОРЗ с синдромом крупа у детей кларотадином. / Харламова Ф.С., Крылатых В.Ю., Легкова Т.П., Фельдфикс М.В., Кремезная М.В., Учайкин В.Ф. //Детские инфекции. – 2003. - № 1. - С.36-40.
71. Харламова Ф.С. Результаты применения интраназальной вакцины (бактериального лизата) ИРС-19 у часто болеющих детей с синдромом крупа и другими поражениями бронхолегочной системы. / Харламова

- Ф.С., Учайкин В.Ф., Знаменская А.А., Легкова Т.П., Кладова О.В., Щербакова А.А. //Детский доктор. – 2001. - № 2. - С.26-31.
72. Харламова Ф.С. Патогенетическое обоснование и преимущества терапии ОРЗ с синдромом крупа у детей кларотадином. / Харламова Ф.С., Крылатых В.Ю., Легкова Т.П., Фельдфикс М.В., Кремезная М.В., Учайкин В.Ф. //Детские инфекции. – 2003. - № 1. - С.36-40.
73. Хорева М.В. Комплексный анализ TOLL - подобных рецепторов при различных патологических состояниях человека. //Дисс. доктора мед. Наук. - М. - 2004.
74. Хорошилова Н.В. Опыт применения Рибомунила. / Хорошилова Н.В., Снегова Н.Ф., Ильина Н.И., Хаитов Р.М. //Иммунология. – 2001. - №4. - С.37-41.
75. Царев С.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика. Эффективная фармакотерапия.//Аллергология и иммунология. – 2015. - 1(20). –С.34-37.
76. Царькова С.А. Клинико-организационное руководство по оказанию неотложной помощи детям с острой обструкцией дыхательных путей (территориальный стандарт). – 2003. - С.13-20.
77. Царькова С.А. Метапневмовирус и бокавирус – «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей. //Уральский мед. Журнал. – 2013. - № 6(111). - С.20-25.
78. Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. 10 вопросов специалисту. // Поликлиника. Инфекционные болезни органов дыхания. Спецвыпуск. – 2015. - № 2. - С.14-19.
79. Чувиров Д. Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения Ликопида у детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей. /Чувиров Д. Г., Ярцев М. Н. //Иммунология. - 2000. - № 2. - С.48–50.
80. Чувиров Д.Г. Клинико-иммунологическая эффективность применения Полиоксидония, Ликопида и Биостима у детей с повторными инфекциями. Дисс. канд. мед. наук, М. - 2004.

81. Чувирова А.Г., Ярцев М.Н. Способ профилактики бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями. Патент на изобретение №2757845 (заявка №2020123084).
82. Чувирова А.Г. Роль атопической сенсibilизации при рецидивирующем ларинготрахеите у детей. / Чувирова А.Г., Ярцев М.Н. //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. - №1 (52). – С.56-62.
83. Чучалин А.Г. Респираторная медицина /под ред. Чучалина А.Г.,//М.: ГЭОТАР -Медиа. – 2007. – 600с.
84. Шумский А.В. Имудон в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта. //Стоматология. – 2000. -т. 79, № 6. -С. 53-54.
85. Akikusa J.D. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization. /Akikusa JD., Kemps AS. //J.Paediatr. Child Health. – 2001. -v. 37(4). -P. 382-388.
86. Anderson H.M. Assessment of wheezing frequency and viral etiology on childhood and adolescent asthma risk. /Lemanske RF, Evans MD. //Allergy Clin. Immune.- 2017. – v.139 (2). – P.692-694.
87. Andersson C.K. Impaired airway epithelial cell wound –healing capacity is associated with airway remodeling following RSV infection in severe preschool wheeze. /Iwasaki J., Cook J., Robinson P., Nagakumar P., Mogren S., Flemming L., Bush A., Saglani S., Lloyd C.M. //Allergy. – 2020. – v.75. (12). – P.3195-3207.DOI: 10.1111/all.14666.
88. Aoyagi M. Respiratory syncytial virus infection suppresses IFN-gamma production of gamma delta T cells. /Shampoo N., Skein K., Nishimuta T., Kohno Y. //Clin. Exp. Immunol. – 2003. – v.131 (2). – P.312-317.
89. Arslan Z. Evaluation of allergic sensitization and gastroesophageal disease in children with recurrent croup. /Cape F.E., Ozmen S., Kondolot M., Piskin I.E., Yoney A. //Pediatr Int. – 2009. - 51. –P.661–5.

90. Bakshani C.R. Evolutionary conservation of the antimicrobial function of mucus: a first defence against infection. /Bashan C.R., Morales-Garcia A.L., Altheas M., Wilcox M.D., Pearson J.P., Bothell J.C., Burgess J.G. //Nap Biofilms and Microbiomes. – 2018. - 4: 14. -doi: 10.1038/s 41522-018-0057-2.
91. Barton G.M. Toll-like receptors and their ligands. /Medzhitov R. //Cur. Top. Microbiol. Immunol. – 2002. – P.81-92.
92. Bjornson C.L. Croup in children./Johnson DW. //CMAJ. 2013. – 185. – P.1317-23.
93. Bosisio D. /Bosisio D et al.// Eur Respir J. – 2011. - 38: Suppl. 55. – P.701.
94. Brandtzaeg P. Secretory immunity with special reference to the oral cavity. //J. Oral. Microbiol. – 2013. - v.5. - doi: 10.3402/jom.v5i10.20401.
95. Brandtzaeg P. Mucosal and glandular distribution of immunoglobulin: differential localisation of free and bound SC in secretory epithelial cells. //J. Immunol. – 2017. – v.198. N5. – P.1768-1774.
96. Burton D.M. Pediatric airway manifestations of gastroesophageal reflux. /Burton D.M., Pransky S.M., Katz R.M., Kearns D.B., Seid A.B. //Ann Otol Rhinol. Laryngol. -1992. – v.101. – P.742–9.
97. Caballero M.T. TLR4 phenotype and environmental LPS mediate RSV bronchiolitis through Th2 polarization. /Serra M.E., Acosta P.L. //J. Clin. Invest. – 2015. – 125(2). – P. 571-582
98. CDC. Current asthma population estimates : national health interview survey [Электронный ресурс] – 2010 – Режим доступа <https://cdc.gov/asthma/nhis/default.htm>
99. Cevhertas L. Advances and recent developments in asthma in 2020./Ogulur I., Maurer D.J., Burla D., Ding M., Jansen K., Koch J., Liu Ch., Ma S., Mitamura Y., Peng Y., Radzilowska U., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Gao Ya., Agache I., Akdis M., Akdis C. //Allergy. – 2020. – v.75 (12). –P.3123-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
100. Chang AB.Gastro-5. oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. / Chang A.B., Lasserson T.J., Gaffney J.,

Connor F.J., Garske I.A.//Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – v.4. - CD 004823.

101. Chang A.B. Chronic cough related to acute viral bronchiolitis in children. / Chang A.B., Oppenheimer J.J., Rubin B.K., Weinberger M., Irwin R.S. //Chest expert Panel Report. Chest. – 2018. - 154 (2). –C.378-382.

102. Cherry J.D. The treatment of croup. //J. Pediatr. –1979. -v 94, № 2-P.352-4.

103. Chmielik M. Bodi build-is a factor in acute subglottic laryngitis? / Chmielik M., Debska M., Partyka M., Arcimowica M., Chmielik L.P., Jakubczyk I., Wachulski B. //Int.J.Pediatr-Otorhinolaryngol. - 1997 Jun 20. - v.40 (2-3). – P.147-153.

104. Coviello S. Bacterial lysates improve the protective antibody response against respiratory viruses through Toll-like receptor 4. / Coviello S., Wimmenauer V., Polack F.P., Irusta P.M.//Hum Vaccin Immunother. – 2014. – v.10 (10). – P.2896–902.

105. Da Silva Correia J. Lypopolysaccharide is in close proximity to each of the protein in its membrane receptor complex: transfer from CD14 to TLR4 and MD2. /Soldau K., Christen U., Tobias T.S., Ulevitch R.J. //J. Biol. Chem. – 2001. – v.276. – P.1129-35.

106. Daele J. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features. /Daele J., Zicot AF.//Acta Otorhinolaryngol. Belg. – 2000. - v. 54(3). - P. 373-375.

107. Dominic A. Croup: assessment and evidence-based management. /Dominic A., Fitzgerald D.A., Henry A., Kilham A. //MJA. – 2003. – 179(7). -1P.372-377.

108. European Allergy White Paper. Research, Epidemiology. Public Health; //Brussels. – 1999. – P.12 -24.

109. Falchetti R. Ismigen effects on human lymphocytes. American College of Chest Physicians: Italian chapter. National Meeting. Naples/Italy. - 20-22 June. - 2002.

110. Farmer T.L. Diagnosis of recurrent intermittent airway obstruction (“recurrent croup”) in children. /Farmer T.L., Wohl D.L. //Ann Otol. Rhinol, Laryngol. – 2001. – v.110 (7 Pt 1). – P.600–5.
111. Feinman R. Tumor necrosis factor is an important mediator of cell killing by human monocytes. / Feinman R., Henriksen-DeStefano D., Tsujimoto M., Vilcek J.//J. Immunol. - 1987. -vol.138. -P.635-640.
112. Fitzgerald D.A. Croup: assessment and evidence-based management. /Fitzgerald D.A., Kilham H.A. //MJA. – 2003. – 179(7). - P.372-377.
113. Foister J. Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. /Tacke U., Krebs H. //Pediatr. Allergy Immunol. – 1996. – v.7. – P.55-60.
114. Friedman R.M. /Friedman R.M., Lee G., Shifrin S. J. //Interferon. Res., 1982, vol.2, P.387-400.
115. Global strategy for asthma management and prevention (GINA)/ Report, 2014. Ginasthma.org
116. Greiner A.N. Allergic rhinitis. /Greiner AN, Hellings PW., Rotiroti G., Scadding GK. //Lancet. – 2011, - v. 378. –P.2112-2122.
117. Hellings P.W. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. /Hellings P.W., Hens G., Meyts I.//Clin. Exp. Allergy. – 2006. –v.306. –P.1063-1071.
118. Herrod H.G. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. /Herrod H.G.//Ann. Allergy, Asthma, Immunol. – 1997. - v. 79(5). – P. 460-64.
119. Jackson D.J. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. / Gangnon R.E., Evans M.D.//Am J RespirCrie Care Med. – 2008. – v.178 (7). – P.667-672.
120. Jartti T. Respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. /Lehtinen P., Vuorinen T. //Emerg. Ifect Dis. – 2004. – v.10 – P. 1995- 2101.

121. Janssens S., Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. /Beyaert R. //Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – Oct. – v.16. – N 4. – P. 637 – 646.
122. Jedrychowski W. Early wheezing phenotypes and cognitive development of 3-yr-old. Community-recruited birth cohort study. /Perera F.P., Jancowski J., Maugery U., Mrozek-Budzyn D., Mroz E., Flak E., Skarupa A., Edwards S., Lisowska-Miszczuk I. //Pediatr. Allergy Immunol. – 2010, - v.21. – P. 550-556.
123. Kaditis A.G. Viral croup: current diagnosis and treatment. / Kaditis A.G., Wald ER//Pediatr Infect Dis J. - 1998 Sep. – v.17 (9). – P.827-34.
124. Karpov V.V., Safroneunko L.A., Shopranova N.L. Tilade prophylaxis in children with the recurrent croup. / Karpov V.V., Safroneunko L.A., Shopranova N.L. //Pulmonology I. – 2000. - v.10, №3. - P.45-48.
125. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. / Masters S.B., Trevor A.J. // McGraw-Hill Medical. – 11Ed. – 2009. – 1200p.
126. Kilic S.S. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases. / Kilic S.S., Tezcan I., Sanal O., Metin A., Ersoy F. //Pediatr. Int. – 2000. - v. 42(6). -P. 647- 53.
127. Kearney S.C. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. / Kearney S.C., Dziekiewicz M., Felesczko W.// Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2015. - May, 114(5). - P.364-69.
128. La Mantia I. Immunoprophylaxis of recurring bacterial infections of respiratory tracts in pediatric age: clinical experience through a new immune stimulating vaccine. /La Mantia I., Nicolozzi F. et al.//GIMMOC, 2007
129. Lemanske R.F. Rhinovirus illness during infancy predict subsequent childhood wheezing. /Jacson D.J., Gangnon R.E. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – v.116 – P. 571-7.
130. Lee J.T. Microbiome of the paranasal sinuses: update and literature. /Frank D.N., Ramakrishnan V.//Am. J. of Rhinology&Allergy. – 2016. – v.30. –P.3-16.

131. Litmanovitch M. Relationship between recurrent croup and airway hyperreactivity. / Litmanovitch M.; Kivity S.; Soferman R.; Topilsky M. //Ann Allergy, 1990 Sep; 65(3); 239-241.
132. Lindemann H. Krupp-Syndrom. //Kinderarztl Prax. 1993 Nov.; 61(9); 309-315.
133. Lowe L.A. Wheeze phenotypes and lung functions in preschool children. /Simpson A., Woodcock A.//Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – v.171. – P. 231-237.
134. Luan H. OM85-BV induced the productions of IL-1 β , IL-6, and TNF- α via TLR4- and TLR2-mediated ERK1/2/NF- κ B pathway in RAW264.7 cells. / Luan H., Zhang Q., Wang L., Wang C., Zhang M., Xu X., et al.// J Interferon Cytokine Res. – 2014, - v.34 (7). – P.526–36.
135. Maissonneuve E. Molecular mechanisms underlying bacterial persisters. / Maissonneuve E., Gerdes K. //Cell. – 2014. – v.157, April 24. - P.539-548.
136. Mancini C. Evaluation of serum IgG sub-classes in children with recurrent respiratory infections. / Mancini C., Iacovoni R., Fierimonte V. et al.//Minerva Pediatr. -1996. - v. 48(3). - P. 79-83.
137. Martinez F.D. Asthma and wheezing in Engl first six years of life. / Martinez F.D., Wright A.L., Taussing L.M. //N. Engl. J Med. – 1995. – 332. – P.133-138.
138. Marx A. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics. / Marx A., Torok T.J., Holman R.C., et al. //J Infect Dis. - 1997 Dec. –v.176 (6). – P.1423-7.
139. Maul J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. //Respiration. – 1994. - № 61(Suppl. 1). - P. 8-15.
140. Mellioli J. Deciders in pulmonology. // Giorn. It. Mal. tor. 2002. - v.56, 4, 3. -245-268. GIMT 56, апрель, 2002.
141. Miligkas M. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents a systematic review and meta-

- analysis. / Banruru R.R., Alkofide H., Khei S.R., Schmid C.H., Balk E.M. //Ann Intern Med. 2015. – 163(10). – P.757-767. DOI 10.7326/M15-1059
142. Moore C.E. Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and to susceptibility to severe disease caused by *Staphylococcus aureus*. /Segal S. //Clin. Diagn. Lab. Immunol. –2004. – Nov. – N 6. - P.1194-7.
143. Monticelli L.A. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. /Sonnenberg G.F., Abt MC. // Nat Immunol.- 2011. – 12(11). – P.1045-1054.
144. Mora R. Ribosomal therapy in the treatment acute adenoiditis. /Dellepiane M., Crippa B. //Eur. Arch. Otorhinolaryngol, - 2010. – 267. – P. 1313 – 18.
145. Muijsers R.B.Montelukast: a review of its therapeutic potential in asthma in children 2 to 14 years of age. / Muijsers R.B., Noble S.//Paed drugs. - 2002. - v.4, № 2. - P.123-139.
146. Muris-Espin M. Mycoplasma and Chlamydia. Facteurs inducteurs d'hyperreactivebronchique et d'asthme? / Muris-Espin M.// Rev. Fr. Allergol. Immunol.Clin. - 1998. - v. 38. № 4. – P. 264-266.
147. Netea M.G. Non – LPS components of Chlamydia pneumonia stimulate cytokine production through Toll-like receptor 2-dependent pathways. /Galama J.M.D., Kullberg B.J., Stalenhoef A.F.H., Dinarello C.A., Van der MeerJ.W.M.//Eur.J. Immunol. – 2002. – v.32. – P.1188-95.
148. Olivieri D. Safety and tolerability of ribosome-component immune modulator in adults and children. / Olivieri D., Fiocchi A., Pregliasco F. et al.//Allergy Asthma Proc.30:S33-S36. – 2009. - doi: 10.2500/aap.2009.30.3247
149. Ponikau J.U. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? / Ponikau J.U., Sherris D.A., Kephart G.M. //J. Allergy Clin. Immunol. -2003. – v.112. – P.877-882.
150. Porter C.D. Superoxide production by normal and chronic granulomatous disease (CGD) patient-derived EBV-transformed B cell lines

- measured by chemiluminescence-based assays. / Porter C.D., Parkar M.G., Collins M.K., Levinsky R.J., Kinnon C. //J. Immunol. Methods 1992, 155, P. 151-157.
151. Price D. Asthma control and management in 8000 European patients: the recognize asthma and link to symptoms and experience (REALISE) survey /Fletcher M., van der Molen T. //NPG Prim. Care. Respir. Med. –2014.– v.24. P.140-09.
152. QiaoYu. Synergistic activation of inflammatory cytokine genes by interferon- γ -induced chromatin remodeling and toll-like receptor signaling. /QiaoYu, Giannopoulou E.G., Chan C.H., Park S., Gong S., Ghen J., Hu X., Elemento O., Ivashkiv L.B. //Cell, Immunity. – 2013. - September 19, 39(3). - Doi: 10.1016/j.immuni. 2013.08.009.
153. Rajapaksa S. Croup. Assessment and management. /Rajapaksa S., Starr M. //Austrian Family Physician. 2010. - v. 39, №5. – P 68-82.
154. Reishaus E. Mutations in the gene encoding for the p2-adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. / Reishaus E., Innis M. // Amer. J. Resp. Cell Mol. Biol. 1993. - Vol.8. - P.334-339..
155. Rihs H.P. Evidence for the role of HLA-D alleles in the susceptibility of type I allergy to hevein of Hevea latex. / Rihs H.P., Chen Z., Cremer R., Allmers H., Baur X.//Genetics and specific immune response in Allergy and Asthma. - 2000.- P. 676-8.
156. Robinson D.S. Addition of leukotriene antagonist to therapy of chronic persistent bronchial asthma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. / Robinson D.S., Campbell D., Barmes P.J. //Lancet. –2001. - v. 357, № 9273. - P. 2007-11.
157. Roth M. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) - induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. /Roth M., Keul R., Papakonstantinou E. et al.//Eur.Respir. Rev. – 1996. - v.6, № 38. - P.171-175.

158. Sandor F. Toll-like receptors. I. Structure, function and their ligands. /Sandor F., Buc M. //Folia Biol. (Praga). – 2005. – v. 51. – N 5. – P. 148-157.
159. Sandor F. Toll-like receptors. II. Distribution and pathways in TLR signaling. /Sandor F., Buc M. //Folia Biol. (Praga). – 2005. – v. 51. – N 6. – P. 188-197.
160. Sasidaran K. Acute upper airway obstruction. /Bansal A., Singhi S. //Indian J.Pediatr. – 2011. – jct.78 (10). – P.1256-61.
161. Schaad B. / Schaad B., Mitterlein R., Goffin H. //Chest. – 2002. – v.122. - P. 2042-49.
162. Schultz A. Phenotype-directed treatment of pre-school-aged children with recurrent wheeze. /Brand P.L.//J.Pediatr. Child Health. – 2012. -48(2). – E.73-78.
163. Sessa M. Relationship between gender and the effectieness of montelukast An Italian/ Danish register based Retrospective Cohort Study. /Sessa M., Mascolo A., D'Agostino B., Casciotta A., D'Agostino V., Michele F., Polvenno M., Spaciano G., Anderson M.P., Kragholm A. //Front. Pharmacol. Epub 2018. – Aug.2.– 9. – P.814.
164. Settipane R.J. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students / Settipane R.J., Hagy G.W., Settipane G.A. // Allergy Proc. 1994. Vol. 15. № 1. P. 21–25
165. Smith O.O. Late expression and persistence of leukotriene C4(LTR4) in upper respiratory secretions in infants with respiratory syncytial viral (RSV) bronchiolitis. / Smith O.O., Brooker R.J., Ismail S.K. // Eur. Respir. J. - 2000. – 16. - 198S. Abstract.
166. Stein R.T. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years, /Stein R.T. , Sherrill D., Morgan W.J. //Lancet. – 1999. – 354. – P.541-5.
167. Stevenson J. Relationship between behavior and asthma in children with atopic dermatitis. //Psychosom. Med. – 2003. – v.65. – P.971-5.

168. Stick S. Pediatric origins of adult lung disease. The contribution of airway development to paediatric and adult lung disease. //Thorax. – 2000. – v.55. – P. 587-594.
169. Storms W. Update on montelukast and its role in the treatment of asthma, allergic rhinitis and exercise induced bronchoconstriction. //Expert Opin Pharmacother. – 2007. – 8(13). – P.2173-87.
170. Stroud R.H. An update on inflammatory disorders of the pediatric airway: epiglottitis, croup, and tracheitis. /Stroud R.H., Friedman N.R. //Am J Otolaryngol. – 2001. –v.22. - P.268–75.
171. Takeda K. Toll-like receptors. /Kaisho T., Akira S. //Annu Rev. Immunology. – 2003. – N 21. - P.335-76.
172. Theron A.J. Cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonists as modulators of innate immune cell function. /Steel H.C., Trinfinger G.R., Gravett C.M., Anderson R., Feldman C. //J. Immunol, Res. – 2014. 2014:608930 Epub 2014. – May, 25.
173. Thompson M. Duration of symptoms of respiratory tractin children: systematic review/. Thompson M., Cohen H.D., Vodicka T.A. et al. // BMJ 2013; 347.
174. Thuong T.N. A polymorphism in TLR2 is associated with increased suseptibility to tuberculous meningitis. /Hawn T.R., Twaites G.E. //Genes. Immun. – 2018.– v.8. – N5. – P.422-8.
175. van Shaik S.M. Increased production of IFN-gamma and cysteinil leukotrienes in virus-induced wheezing. /Tristram D.A., Nagpal I.S. //J. Clin. Allergy. Immunol. – 1999. – 103. –P.630-646.
176. Volovitz B. Release of leukotriene C4 in respiratory tractact during acute viral infection. /Volovitz B., Faden H., Ogra P.L.//N Engl J Med. – 1988.–112. –P.218-222.
177. Wall S.R. The viral aetiology of croup and recurrent croup. /Wat D., Spiller O.B., Gelder C.M., Kotelha S., Doull T.J. //Arch. Dis. Child. – 2000. – may 94(5). –P.359-60.

178. Wenzel S.E. Antileukotriens. Therapy in Asthma. // In Middletons Allergy. Principles and Practice. - 7 Ed. – 2008. – Mosby, Imprint Elsevier. – P.1619 – 1629.
179. Wilson A.M. Effects of monotherapy with intranasal corticosteroids or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonist in seasonal allergic rhinitis. /Wilson A.M., Orr L.C., Sims E.J., Lipworth B.J. //Clin. Exp. Allergy, 2001, v. 31, № 1, P. 61-68.
180. www.myslide.ru Обновленные рекомендации экспертов GINA 2020.
181. Yellon R.F. Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngology problems in children. /Yellon R.F., Coticchia J., Dixit S. //Am. J. Med. – 2000. –v.108 (suppl 4a). – P.131–8.
182. Young S. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. /Young S., Arnot P.T., O’Keeffe P.N. //Eur. Resp. J. – 2001. – v.15. – P.151-7.
183. Zagar S. Broncho-Vaxom in children with rhinosinusitis. A double-blind clinical trial. /Zagar S., Lofler-Badzek D., Cvoriscec B.J.//Otorhinolaryngol. Relat. Spec. – 1988. - v.50. - P. 397-40.