

*На правах рукописи*

**ЧУВИРОВА АНАСТАСИЯ ГЕННАДЬЕВНА**

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

3.2.7. Иммунология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук Ярцев Михаил Николаевич

**Официальные оппоненты:**

**Татаурщикова Наталья Станиславовна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии Факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

**Калинина Наталия Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела лабораторной диагностики ФГБУ «Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский Государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г., в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 68.1.002.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России и на сайте <https://nrcii.ru/dissertatsionnyu-socket/zashchity-dissertatsiy/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор биологических наук

Гудима Георгий Олегович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы и степень ее разработанности**

Коморбидность с респираторными инфекциями у часто болеющих детей, развитие острого обструктивного ларинготрахеита (ООЛТ) (МКБ 10 – J05.0) – актуальная междисциплинарная проблема педиатрии, оториноларингологии, аллергологии и иммунологии. Присоединение стеноза гортани при ООЛТ может принимать жизнеугрожающее течение и требует оказания скорой и неотложной помощи. ООЛТ чаще встречается в возрасте 1-3-х лет, ведущая роль в развитии принадлежит анатомо-физиологическим особенностям респираторного тракта, иммунной системы, вирусам (грипп, парагрипп, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус, бокавирус, вирусно-вирусные и вирусно-бактериальные ассоциации), способствующим воспалению в подскладочном отделе гортани, сопровождается «лающим» кашлем и стенотическим дыханием (Царькова С.А., 2015; Геппе Н.А., 2013; Lemanske R.F., 2005; Jedrychowski W., 2010; Bijornson C.L., 2013). Повторная обструкция верхних дыхательных путей встречается у 20-40% детей, патогенез изучен недостаточно. У большинства 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 повышенном IgE, аллергической сенсibilизации, наличии сопутствующих заболеваний, интермиттирующего (ИАР) и персистирующего (ПАР) АР, атопического дерматита (АтД), АЗ в семье, особенно со стороны матери (Cevhertas L., 2020; Геппе Н.А., 2015).

У детей обструкция верхних и нижних дыхательных путей в сочетании с ОРВИ 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- $\gamma$ , ИЛ-13, ИЛ-6. Блокирование TLR3 приводит к снижению пролиферации эпителиальных клеток и клинических проявлений (Andersson C.K., 2020). 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). С другой стороны ларинготрахеит может наблюдаться при ОРВИ: грубый кашель, осиплость голоса, связанные с отеком слизистых, дыхательной недостаточности нет, но риск присоединения стеноза сохраняется. ОРВИ могут сопровождаться заболеваниями, утяжеляющими клиническое течение: острый назофарингит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, острый ларинготрахеит, острый ларингофарингит (Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016, 2017-2021). В представленном исследовании при отборе детей с повторным ООЛТ использована МКБ–10 (Царькова С.А., 2015). При ООЛТ высок риск развития БА (Settipane R.J., 1994). Взаимосвязь между заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей объясняют концепцией единства респираторного тракта. Персистирующее воспаление слизистых на фоне аллергии приводит к развитию АЗ (Cevhertas L., 2020; Геппе Н.А., 2015).

Заболеваемости и хронизации ОРВИ у детей способствуют анатомо-физиологические особенности, возрастная дифференцировка иммунной системы, экология, аллергическая сенсibilизация и повышение частоты АЗ (Маркова Т.П., 2014; Jarti T., 2004; Andersson С.К., 2020).

Недостаточно изучена и разработана профилактика повторных ОРВИ и ООЛТ, нет результатов длительного наблюдения детей. Недостаточно данных о риске развития и профилактике БА при повторном ООЛТ и ОРВИ. Учитывая высокую частоту повторного ООЛТ у детей, жизнеугрожающих состояний в острый период и отсутствие единых представлений о патогенезе, мы провели исследование исходов, иммунопатогенеза и коморбидности ООЛТ с другими заболеваниями.

В доступной литературе мы не нашли исследований о снижении аллергического воспаления и эффективности назначения монтелукаста в лечении АР в сочетании с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Недостаточно изучен иммунопатогенез ООЛТ у детей современными методами аллерго- и иммунодиагностики. Наше исследование включает разработку алгоритма лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, изучение триггерных факторов, особенностей иммунной системы и профилактики БА. Впервые получены данные о мониторинге детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и проведении клиничко-иммунологического обследования современными методами, четкие

критерии гетерогенности заболевания, выделение детей с АЗ. Впервые нами выделены дети с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией и изучена эффективность Бронхо-ваксома, в состав которого входят лизаты микроорганизмов, наиболее часто высеваемых при респираторных инфекциях (Маркова Т.П., 2014; Заплатников А.Л., 2023).

### **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- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$  в крови, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>-, TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-, TLR4<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-, CD119<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-клетки), микробиоту слизистой ротоглотки у детей с повторными эпизодами ООЛТ и ОРВИ.

2. Изучить спектр причинно-значимых аллергенов, общих 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 исследовании впервые показана перспективность использования результатов углубленного клинического, функционального, аллергологического и иммунологического обследования, включая микробиоту слизистой ротоглотки, показатели функции внешнего дыхания, синтез ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , содержание CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>-, TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-, TLR4<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-, CD119<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-клеток у детей с повторными ООЛТ и ОРВИ.

Впервые для характеристики детей с повторным ООЛТ и ОРВИ предложены показатели, подтверждающие дисрегуляцию врожденного иммунитета, повышение экспрессии на CD14<sup>+</sup>-клетках TLR2 у 60-66% и TLR4 у 65–70% детей разного возраста; снижение синтеза ИФН- $\gamma$ .

Впервые изучена роль аллергической сенсibilизации, повышения IgE и аллергического воспаления у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ, результаты использованы для 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 и хроническими ЛОР-заболеваниями — с назначением Бронхо-ваксома, рекомендовано наблюдение пациентов у аллерголога-иммунолога.

#### **Теоретическая и практическая значимость**

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

Впервые изучен врожденный иммунитет при рецидивирующем воспалении слизистых и иммунодисрегуляция, повышена экспрессии TLR2 и TLR4 на CD14<sup>+</sup>-клетках, снижен синтез ИФН- $\gamma$ , что указывает на возможность нарушения процесса передачи сигнала в клетке (сигналинга) у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Полученные результаты полезны для изучения диагностических маркеров врожденного иммунитета при повторном ООЛТ, ОРВИ и АЗ или хронических ЛОР-заболеваниях, а также при различных патологических состояниях.

Практическая значимость результатов исследования определяется новыми данными по патогенезу повторного ООЛТ и ОРВИ, подтверждающими значение воспаления, аллергической сенсibilизации, особенностей микрофлоры слизистых, дисрегуляции в иммунной системе.

Определено и доказано, что диагностика аллергической сенсibilизации, общего и специфических IgE, консультация аллерголога-иммунолога необходимы для выбора эффективного лечения детей с повторным ООЛТ и ОРВИ. Мониторинг

в течение 3 лет выявил у 50% детей сочетание повторного ООЛТ, ОРВИ и бронхита с обструктивным компонентом. У 25% детей диагностирована БА.

Предложен дифференцированный подход к ведению детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР; при назначении монтелукаста уменьшается аллергическое воспаление, выраженность симптома чихания и ринореи, развитие БА, повышается синтез ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ . Увеличение потребности в медикаментах за 3 года наблюдали у 8, получавших монтелукаст, и у 25 детей группы сравнения. При ЛОР-заболеваниях назначение бактериального лизата (Бронхо-ваксом) уменьшает дисрегуляцию врожденного иммунитета, частоту ОРВИ, обострения хронического тонзиллофарингита, риносинусита, отита, потребность в антибиотиках.

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

Результаты могут быть использованы при постдипломном обучении аллергологов-иммунологов по ведению детей с повторным ООЛТ и ОРВИ.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты включены в лекции и практические занятия на кафедре клинической иммунологии и аллергологии 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; 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 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.; 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.

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось 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 одобрены этическим

комитетом ФГБУ «ГНЦ Института иммунологии» ФМБА России. Родители получали информацию об исследовании, один из них подписывал добровольное информированное согласие. Проведен ретроспективный анализ выписок из амбулаторных карт родителей об АЗ. ООЛТ диагностирован до обращения к аллергологу-иммунологу, дети наблюдались у ЛОР-врача и педиатра не менее 1 года по месту жительства. У 77 (55,7%) детей 3-6 лет - ООЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3-5); у 61 (44,3%) – ООЛТ II степени, средне-тяжелого течения (сумма баллов 5-8), дети были госпитализированы. В дебюте у 52 (100%) детей 7-9 лет наблюдали ООЛТ I степени, легкое течение (сумма баллов 3-5). Диагноз ООЛТ был поставлен ЛОР-врачом (Клинические рекомендации. Острый ларингит, 2020; Оториноларингология, 2022). При дальнейшем наблюдении у всех детей диагностирован повторный ООЛТ I степени, 3-8 раз в год, дети лечились амбулаторно, присоединились частые ОРВИ, 6-12 раз в год (температура до 38<sup>0</sup>С, выделения из носа и катаральные явления). Отмечался грубый кашель, осиплость голоса, стеноза гортани и дыхательной недостаточности не было. Повторный ООЛТ утяжеляет течение ОРВИ (Thompson M. 2013; Клинические рекомендации – Бронхит – 2021-2022-2023, Клинические рекомендации – Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021)). Дети продолжали лечение 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 (тяжелая персистирующая БА, АтД тяжелого течения, АР тяжелой степени тяжести, полипоз носа II-IV степени);
- дети с ИВЛ в период новорожденности, БЛД;
- дети с диагностированным гастроэзофагеальным рефлюксом;
- дети, получавшие иммуноотропные препараты 6 предыдущих месяцев;
- дети с психоневрологическими заболеваниями.

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

I. 80 детей (общая группа) с повторным ООЛТ и ОРВИ (46 мальчиков и 34 девочки) 3-6 лет (62 - 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, выделены две группы. У 40 детей Ia группы 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.

На рисунке 1 представлен дизайн исследования.

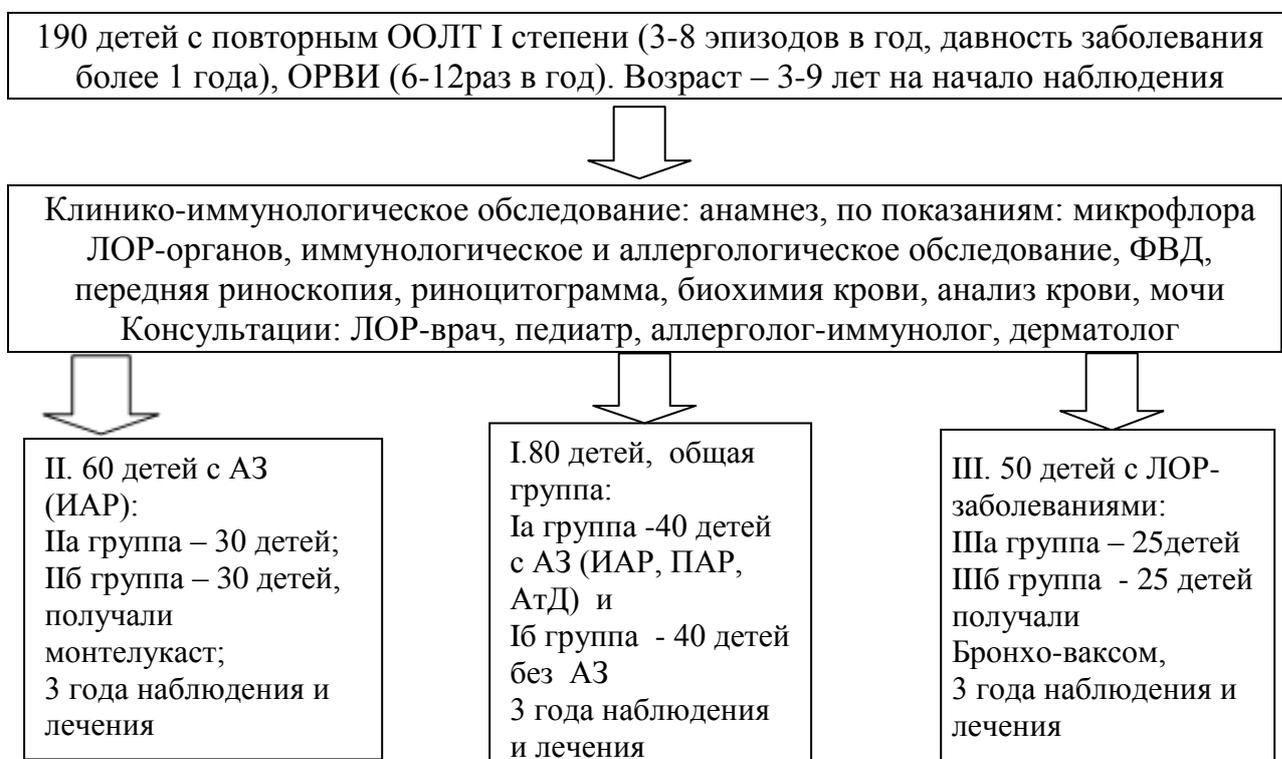


Рисунок 1. Дизайн исследования.

40 детей (Iб группа) без АЗ: у 9 (22,5%) - аденоиды 1-2 степени, у 15 (37%) детей – хронический тонзиллофарингит, у 12 (30%) – хронический риносинусит, у 7 (17,5%) – рецидивирующий острый средний серозный отит. Из 80 детей (I) через 3 года у 20/25% диагностировали атопическую интермиттирующую БА легкого течения (Национальная программа Бронхиальная астма у детей, 2017; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

II. Для изучения патогенеза и выработки алгоритма лечения 60 детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и ИАР (32 мальчика и 28 девочек), 3-6 лет (средний возраст  $5,2 \pm 0,7$ ) рандомизированно разделены на IIa и IIб группы, у 100% детей диагностирован ИАР легкой степени впервые при обращении в клинику. Группы сходны по полу, возрасту и выраженности клинических проявлений (Аллергический ринит у детей. Клинические рекомендации, 2020). IIб группа дополнительно получала монтелукаст курсами, в возрастных дозировках по показаниям для достижения контроля.

Через 3 года у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР (IIa группа - 7(23,3%) и IIб группа - у 3 (10%) детей) диагностировали atopическую интермиттирующую БА легкого течения, результаты ФВД были изменены в период обострения.

III. Для выработки алгоритма лечения обследовано 50 детей (22 мальчика и 28 девочек) 3-9 лет на начало наблюдения (32 пациента 3-6 лет (средний возраст  $5,1 \pm 0,6$ ) ) и 18 детей 7-9 лет (средний возраст  $7,8 \pm 0,8$ )) с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией. Дети рандомизированно разделены на две группы IIIa и IIIб, сходные по полу, возрасту и клиническим проявлениям. У 25 детей (IIIa 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 (IIIб группа): 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%).

Группа IIIб получала дополнительно бактериальный лизат (Бронхо-ваксом) вне острого периода: 10 дней в месяц, 3 месяца; 4 курса за 3 года; 2 курса в 1-ый год, по 1 курсу за 2-ой и 3-и год. Клинико-иммунологическое обследование проводили до назначения, после курса Бронхо-ваксома и через 3 года, вне обострения, не получали антибактериальной терапии, далее по показаниям.

На начало наблюдения и далее детям по показаниям проводили санацию очагов инфекции, включая туалет носа (водно-солевые промывания), орошение небных миндалин раствором хлоргексидина биглюконата 0,05%, фурацилина, антисептический препарат - гексэтидин в виде полосканий или орошения ротоглотки 2 раза в день на протяжении 10 дней. Антибиотики с учетом

чувствительности назначали при обострении и высеивании из зева, носа или миндалин *Streptococcus haemolyticus*  $\beta$ , *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. (Острый тонзиллофарингит) – 2021-2022-, 2023 (28.09.2021); Оториноларингология, 2022; Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей – 2016 (2017-2021)).

Дети с АР 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) под контролем симптомов АР. Пациенты с АтД получали эмоленды и смягчающие средства (дексапантенол), 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).

Таблица 1. Этапы исследования.

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

Дети после диагностики БА получали ИГКС (флутиказона пропионат), монтелукаст курсами, в возрастных дозировках для достижения контроля. (Национальная программа Бронхиальная астма у детей, 2017; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

Исследовали популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови: относительное и абсолютное количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>,

CD3<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>, TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>, TLR4<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-клетки, сывороточные иммуноглобулины, спонтанная и индуцированная хемилюминесценция, индекс стимуляции, общий и специфический IgE.

Использовали антитела с двойной меткой фирмы Beckman Coulter: CD3<sup>-</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>HLA<sup>-</sup>DR<sup>+</sup>, CD3<sup>-</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>, TLR4<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>CD119<sup>+</sup>. TLR2 и TLR4 - антитела фирмы Nycult biotech. Применяли стандартный метод прямой иммунофлюоресценции, моноклональные антитела, меченные ФИТЦ или биотином, или фикоэритрином. Пробы анализировали на проточном цитометре Epics PROFILE-II (Cultronic) (FC 500 Beckman Coulter). Жизнеспособность лимфоцитов контролировали, гибель 5-7%.

Исследование хемилюминесценции (спонтанная, индуцированная, индекс стимуляции) проводили по методике (Porter, C.D., 1992).

Сывороточные иммуноглобулины (A, M, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии 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 включало: сбор анамнеза, prick-тесты, общий и специфические IgE. Собран семейный анамнез и данные о ближайших родственниках (выписки из амбулаторных карт). Общий IgE в сыворотке определяли стандартным методом ИФА на тест-системе «ХЕМА», Россия; специфические IgE на тест-системах фирмы (ImmunoCAP, HVD) на начало наблюдения, далее каждые 6-12 месяцев по показаниям.

Клинический анализ крови проводили по показаниям. Иммунологические показатели обследовали на начало, после приема Бронхо-ваксома, далее через 3 года. В группе сравнения обследование проводили - через 6 и 12 месяцев.

Функцию внешнего дыхания (ФВД) исследовали на начало, далее через 6-12 месяцев по показаниям. Риноцитогамму 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». Используются вариационный, одно- и многофакторный корреляционный виды статистического анализа с определением критериев достоверности по Стьюденту, интервальной оценки квадратичного отклонения и дисперсии нормального распределения по критерию  $\chi^2$ , U-критерия Манна-Уитни.

## Результаты и обсуждение

Показатели биохимического анализа крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ), общий анализ мочи на начало наблюдения не были изменены. У 50 (23,8%) детей было повышено количество лейкоцитов  $8-10 \times 10^9/\text{л}$ , за счет лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. У 30 (14,2%) повышено СОЭ (12-16 мм/час); у 30 (14,2%) –повышены эозинофилы в крови до 5-10%; 400-900 кл./мкл.

В посевах из зева показана персистенция инфекции при повторном ООЛТ и ОРВИ: монокультура - у 42%, два и более возбудителя – у 54%, *Candida albicans* – у 10%, бактериальная и грибковая флора - у 10% детей. У 15% роста флоры не обнаружено. Количественные показатели колебались от  $4 \times 10^3$  КОЕ/мл до  $6 \times 10^5$  КОЕ/мл. У детей с частотой ОРВИ 3-5 раз в год без ООЛТ отмечена меньшая частота высеваемости *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Candida albicans* ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 > 3,8$ ). Группы сходны по полу и возрасту.

У детей с повторным ООЛТ достоверно снижены IgA и G в возрасте 3-6 лет в сравнении с детьми 7-9 лет ( $p < 0,05$ ), см. таблицу 2. Не отмечено разницы других показателей.

Таблица 2. Показатели иммунной системы у детей с повторным ООЛТ и ОРВИ.

Показатели	Дети с ООЛТ, n=80	
	3-6 лет, n=60	7-9 лет, n=20
IgG (кровь) мг/мл	6,5±0,5 *	8,9±0,4
IgM (кровь) мг/мл	0,48-1,7	0,59-1,8
IgA (кровь) мг/мл	0,6±0,2*	1,2±0,3
IgE (кровь) МЕ/мл	50-1500	50-2000

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

Частота снижения уровня IgG (9/15%) и IgA (36/60%) у детей 3-6 лет выше, чем 7-9 лет (IgG- 3/15% и IgA – 6/30%) ( $p < 0,05$ ;  $\chi^2 > 3,8$ ). Изменение частоты других показателей у детей разного возраста не было достоверным.

В таблице 3 представлено сравнение показателей детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и детей с ОРВИ 3-5 раз в год без ООЛТ и хронической инфекции, группы сходны по полу и возрасту. Показан более высокий уровень IgG, IgA, спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, синтеза ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  у детей без повторного ООЛТ ( $p < 0,05$ ). Установлена обратная связь средней силы между уровнем сывороточного IgG и частотой повторного ООЛТ,  $r = -0,6432 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Иммунологические показатели у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и группы сравнения.

Показатели		Дети с частотой ОРВИ 3-5 раз в год	Дети с повторным ООЛТ, ОРВИ 6-12 раз
		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 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> -клетки	%	5-20	5-19
CD14 <sup>+</sup> -клетки	%	64,7-94,2	60,5-98,8
TLR2 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> -клетки	%	24,3-44,6*	54,1-94,9
TLR4 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> -клетки	%	25,2-51,4*	35,5-96,2
CD14 <sup>+</sup> CD119 <sup>+</sup> -клетки	%	28,8-46,3*	98,8-100
Спонтанная хемилюминесценция mV/мин.		18-34*	8-26
Индукцированная хемилюминесценция mV/мин.		160-380*	100-620
Интерферон пкг./мл.			
Спонтанная продукция клетками крови ИФН-α		1-16, n=20	1-13, n=20
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; рецептор CD14 определяли на моноцитах

У детей без повторного ООЛТ достоверно более низкий уровень IgE, экспрессия рецепторов TLR2, TLR4, CD119 на CD14<sup>+</sup>-клетках. При повторном ООЛТ и ОРВИ повышена экспрессия рецепторов TLR2, TLR4, CD119 на CD14<sup>+</sup>-клетках ( $p < 0,05$ ), снижен синтез ИФН-α и ИФН-γ. Результаты получены впервые.

Семейный анамнез отягощен, у 60% родственников наблюдались АЗ (БА, АР, АтД). У детей с БА общее количество родственников с АЗ выше, разница не достоверна. 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.

Количество TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-, TLR2<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>-клеток достоверно повышается с повышением числа ОРВИ у больного ( $p < 0,05$ ), см. таблицу 4.

Таблица 4. Экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов при повторным ООЛТ и ОРВИ.

Показатели	TLR2 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> - клетки (%), n=30	TLR4 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> - 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

В группе Ia определена аллергическая сенсibilизация, см. таблицу 5. Можно отметить полисенсibilизацию у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и АЗ и при развитии БА. Специфический IgE к пыльце деревьев колебался 0,56-8,4 МЕ/мл; к клещам домашней пыли 0,65-9,3 МЕ/мл (причинно-значимые аллергены).

Таблица 5. Специфическая сенсibilизация у детей с повторными эпизодами ООЛТ, ОРВИ и АЗ (prick-тесты).

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

Частота ОРВИ, как триггерных факторов для прогрессирования АЗ, у 80 детей представлена в таблице 6. Через 3 года у 20/25% детей 3-6 лет сохранялся повторный ООЛТ. У 40 (50%) наблюдали ООЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции (не более 3 эпизодов бронхита у ребенка за 3 года). У 20 (25%) пациентов диагностировали интермиттирующую атопическую БА (9 детей 3-6 лет и 11 детей 7-9 лет) с обострениями после ОРВИ и при поллинозе, см. таблицу 5. Частота ОРВИ выше при БА (p<0,05). Общий IgE колебался у детей без БА – 50-80 МЕ/мл, при бронхите с синдромом обструкции - 70 -500 МЕ/мл, а при БА – 60-2000 МЕ/мл выше (p<0,05). Проводили дифференциальный диагноз (Царькова С.А., 2015; Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

Таблица 6. Характеристика детей с повторным ООЛТ и ОРВИ через 3 года.

Показатели	Общая группа, n=80	Дети без БА, n=20	Дети с бронхитом с обструктивным компонентом, n=40	Дети с БА, n=20
Число эпизодов ООЛТ 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 повторным ОЛТ; \*\*  $p < 0,05$  при сравнении результатов детей с БА и с ОЛТ в сочетании с бронхитом с синдромом обструкции; \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении результатов у детей с БА и детей в общей группе

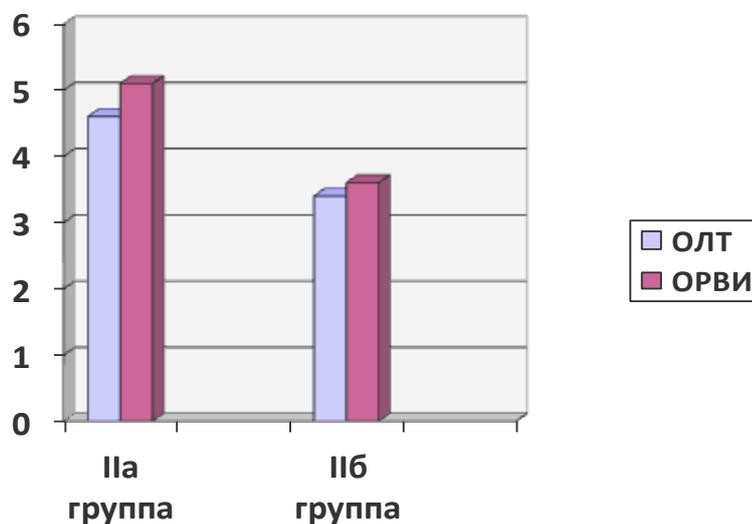


Рис. 2. Частота ОРВИ, эпизодов ОЛТ в год у детей на 3-м году наблюдения.

В IIa и IIб группе у всех детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ИАР (100%) определена сенсibilизация к пыльце деревьев (причинно-значимый аллерген).

Через 3 года частота ООЛТ была ниже во Пб группе ( $3,4 \pm 0,35$  эпизодов у больного в год), во Па группе -  $4,5 \pm 0,4$  эпизодов ( $p < 0,05$ ), см. рис. 2. Частота ОРВИ во Пб группе составляла  $3,6 \pm 0,4$  раз в год у ребенка, достоверно ниже, чем в Па группе -  $5,1 \pm 0,7$  эпизодов ( $p < 0,05$ ).

Через 3 года во Па группе снижается выраженность симптома чихания и нарастает потребность в медикаментах ( $p < 0,05$ ), см. таблицу 7. Во Пб группе снижается выраженность чихания и ринореи ( $p < 0,05$ ). Потребность в медикаментах повышалась у 8 (26,6%) пациентов Пб группы и у 25 детей Па группы (назначение мометазона), при оценке в баллах разница достоверна ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7. Оценка назальных симптомов и потребности в медикаментах.

Группы детей	1-ый год наблюдения	3-ий год наблюдения
Па группа		
Оценка назальных симптомов (баллы)		
Чихание	$1,1 \pm 0,09$	$0,7 \pm 0,08^*$
Водянистые выделения	$1,2 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,1$
Заложенность носа	$1,6 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,3$
Суммарный балл	$2,5 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$
Потребность в медикаментах (баллы)	$0,9 \pm 0,08$	$1,8 \pm 0,1^*$
Пб группа, получавшая монтелукаст		
Оценка назальных симптомов (баллы)		
Чихание	$1,2 \pm 0,07$	$0,6 \pm 0,05^*$
водянистые выделения	$1,3 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,06^*$
Заложенность носа	$1,5 \pm 0,26$	$1,1 \pm 0,1$
Суммарный балл	$1,1 \pm 0,09$	$1,2 \pm 0,08^{**}$
Потребность в медикаментах (баллы)	$1,2 \pm 0,32$	$1,3 \pm 0,2^* *$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,05$  – разница достоверна при сравнении результатов Па и Пб группы

Через 3 года число детей без эпизодов ООЛТ достоверно выше во Пб группе – 12 (40%) по сравнению с группой Па – 4 (115%) ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ), см. таблицу 8. Число детей с развитием БА выше в Па группе – 7 (23%), в Пб группе, получавшей монтелукаст – 3 (10%) ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). Дифференциальный диагноз проводили (Клинические рекомендации. Бронхиальная астма, 2021).

Таблица 8. Количество детей с повторным ООЛТ, ОРВИ в ИАР или с бронхиальной астмой через 3 года.

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%)*	3 (10%)*

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

На 3-ем году наблюдения число эпизодов ООЛТ у больного в год в Па группе было  $4,5 \pm 0,4$ ; во Пб группе  $-3,4 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ), см. рис. 3. Продолжительность кашля при ОРВИ составила в Па группе  $-20,8 \pm 0,9$ ; во Пб группе  $-15,2 \pm 1,5$  дней ( $p < 0,05$ ). Во Пб группе уровень ИФН- $\alpha$   $-3,4 \pm 0,6$  пкг/мл, синтез клетками ИФН- $\gamma$   $-418 \pm 102$  пкг/мл, в Па группе ИФН- $\alpha$   $-1,5 \pm 0,8$  пкг/мл, синтез клетками ИФН- $\gamma$   $-160 \pm 92$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Число детей со снижением ОФВ1 ниже нормы было в Па группе – у 7 (23,3%), а во Пб группе – у 3 (10%) детей ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ) при обострении БА. Количество детей с положительной пробой на «скрытый бронхоспазм» составляло в Па группе – 8 (26,6%), во Пб группе – 3 (10%) ( $\chi^2 > 3,8$ ;  $p < 0,05$ ). Положительная проба на скрытый бронхоспазм указывает на риск формирования БА.

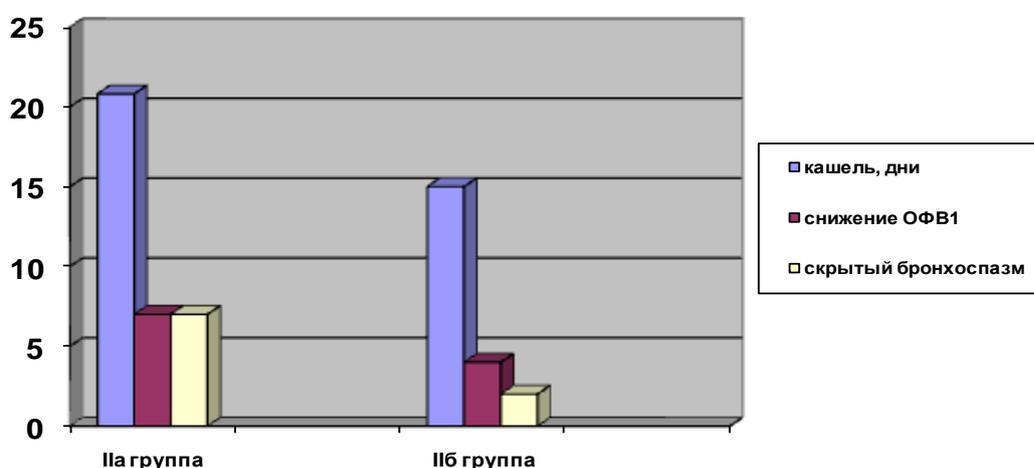


Рис. 3. Клинико-лабораторные показатели у детей Па и Пб групп. Кашель – количество дней; снижение ОФВ1 – количество детей; скрытый бронхоспазм – количество детей.

При приеме Бронхо-ваксома у детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-патологией повышаются показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, сывороточный IgG, IgA ( $p < 0,05$ ), динамика IgM, IgE не была достоверной, см. табл. 9. Повышается относительное количество активированных Т-клеток ( $CD3^+HLA-DR^+$ ), ЕКТ ( $CD3^+CD16^+$ ) и ЕК-клеток ( $CD3^-CD16^+$ ), сывороточный ИФН- $\alpha$  и синтез ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$  ( $p < 0,05$ ), количество  $TLR2^+CD14^+$  и  $TLR4^+CD14^+$ -клеток снижалось ( $p < 0,05$ ).

Таблица 9. Влияние Бронхо-ваксома на показатели при повторном ООЛТ.

Показатели		Дети, получавшие бактериальный лизат (Бронхо-ваксом), n=25	
		До препарата	После 30 капсул
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> -клетки	%	14,1±1,1	22,2±0,9*
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> -клетки	%	11,6±0,8	9,1±0,8*5
CD3 <sup>-</sup> CD16 <sup>+</sup> -клетки	%	22,3± 0,8	17,8±1,1*
TLR2 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> -клетки %		85,4±3,2	65,9±3,9*
TLR4 <sup>+</sup> CD14 <sup>+</sup> -клетки %		80,1±2,8	57,8±4,9*
Уровень в крови ИФН-α, пкг/мл		1,4±0,2	5±0,7*
Вирус-индуцированный синтез ИФН-α пкг/мл		289±72	538±69*
Митоген-индуцированный синтез ИФН-γ пкг/мл		721,8±108	960±98*
Спонтанная хемилюминесценция mV/мин.		19,6±1,8	26,2±1,4*
Индукцированная хемилюминесценция mV/мин		298±10,4	326±10,8*
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) МЕ/мл		152,5±14,1	135,4±13,6

\* p < 0,05 при сравнении результатов до и после курса бактериального лизата

\*\* рецептор CD14 определяли на моноцитах

У детей с повторным ООЛТ, ОРВИ и с ЛОР-патологией наиболее часто высеивается *Staphylococcus aureus*. Два и более возбудителя выделены у 25 (50%), один возбудитель – у 20 (40%), у 5 (10%) детей роста флоры не обнаружено. Только в 60% стафилококк и в 50% случаев стрептококк были чувствительны к антибиотикам. *Staphylococcus aureus* высеивался выше 10<sup>4</sup>хКОЕ/мл в группе сравнения у 14 (56%), а через год – у 12 (48%) детей. У получавших Бронхо-ваксом, *Staphylococcus aureus* высеивался выше 10<sup>4</sup>хКОЕ/мл у 15 (60%), через год после 2 курсов препарата – у 7 (28%) детей (p<0,05;χ<sup>2</sup>.>3,8). В группе сравнения через 3 года снижалась частота тонзиллофарингита (p<0,05), потребность в антибиотиках (p<0,05), динамика других показателей не достоверна, см. таблицу

10. У получавших Бронхо-ваксом снижалась частота тонзиллофарингита, частота ОРВИ – в 2,6 раза ( $p < 0,05$ ), остальные показатели также были ниже ( $p < 0,05$ ).

Таблица 10. Влияние бактериального лизата (Бронхо-ваксом) на частоту обострений ЛОР-патологии у детей с повторным ООЛТ.

Показатели	Группа сравнения, n=25		Получавшие Бронхо-ваксом, n=25	
	Через год	Через 3 года	через год	Через 3 года
Частота тонзиллофарингита в год у одного больного	3,6±0,6	2,3±0,4*	2,5±0,3	1,3±0,05** ***
Частота риносинусита в год у одного 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 больного	5,6±0,6	4,5±0,5	3,2±0,4	1,7±0,3***

\* $p < 0,05$  сравнение данных через год и через 3 года в контрольной группе; \*\* $p < 0,05$  при сравнении данных через год и через 3 года у получавших Бронхо-ваксом; \*\*\* $p < 0,05$  при сравнении данных после приема бактериального лизата и контрольной группы через 3 года наблюдения

В результате научно обоснованным является включение в алгоритм диагностики при повторном ООЛТ аллергической сенсибилизации и АЗ, что по нашим данным наблюдалось у 50% пациентов. Представлены доказательства дисрегуляции иммунной системы с повышением экспрессии TLR2 и TLR4 на CD14<sup>+</sup>-клетках, снижением синтеза ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , сывороточных IgA и IgG.

В алгоритм лечения повторного ООЛТ в сочетании с ИАР показано включить монтелукаст, а у пациентов с повторным ООЛТ, ОРВИ и ЛОР-заболеваниями добавить бактериальный лизат (Бронхо-ваксом). Получены научно-обоснованные доказательства необходимости лечения пациентов аллергологом-иммунологом, педиатром, консультаций по показаниям оториноларинголога, дерматолога.

Таким образом, в настоящем исследовании продемонстрировано решение актуальных задач, имеющих существенное значение для клинической иммунологии и аллергологии: впервые представлены важные доказательства дисрегуляции иммунной системы с повышением экспрессии TLR2 и TLR4 на

CD14<sup>+</sup>-клетках, снижением синтеза ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , уровней сывороточных IgA и IgG у пациентов с повторными ООЛТ и ОРВИ и разработан дифференцированный алгоритм лечения. Разработан способ профилактики БА у детей с повторными ООЛТ, ОРВИ и АР и получен патент на изобретение, что имеет социальное значение для развития и формирования здорового поколения (Чувирова А.Г., Ярцев М.Н. Патент на изобретение №2757845).

### **Выводы**

1. В иммунопатогенезе повторного ООЛТ у детей определены дисрегуляторные нарушения иммунной системы: снижен синтез ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha$ ; уровень сывороточного IgA и IgG; повышена экспрессия TLR2 и TLR4 рецепторов на CD14<sup>+</sup>-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- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ , 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Чувирова А.Г. Иммуностропные препараты в профилактике и лечении респираторных инфекций / Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012 - №3 (30). - С.7-12.

2. Чувирова А.Г. Профилактика гриппа. /Ярилина Л.Г., Маркова Т.П. //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2014. - №1 (36). - С.7-10.(2)

3. Чувирова А.Г. Бактериальные лизаты. Новые препараты. // Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. РМЖ. Медицинское обозрение. – 2014. – т.22. - № 24. - С.1764-1767.

4. Chuvirova A. Immunochromatography ALPHA rapid test in diagnostic of seasonal allergic rhinitis. / Markova T., Kim M., Yarilina L. //«e-PAD: EAACI Practical allergy diagnosis» 27-29.08.2015г., Moscow, Abstract book, P.19.

5. Чувирова А.Г. Особенности патогенеза и врожденного иммунитета при бронхиальной астме. / Маркова Т.П., Ким М.Н., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г. //Педиатрия. Ж. им. Г.Н.Сперанского, - 2016. - т.95. - № 4. - С.110-115.3

6. Чувирова А.Г. Бактериальные лизаты в педиатрии. /Маркова Т.П., Ярилина Л.Г., Ким М.Н., Чувиров Д.Г. //Педиатрия. Ж. им. Г.Н.Сперанского, - 2016. - т.95. - № 5. - С.91-98.4

7. Чувирова А.Г. Исмиген в комплексном лечении бронхиальной астмы. / Маркова Т.П., Ким М.Н. //Педиатрия. Ж. им Г.Н.Сперанского. – 2017. - т.96. - № 4. – С.159-165.

8. Чувирова А.Г. Роль атопической сенсibilизации при рецидивирующем ларинготрахеите у детей. / Ярцев М.Н. //Аллергология и иммунология в педиатрии.- 2018. - №1 (52). – С. 33-40.

9. Chuvirova A.G. "The impact of atopic sensitisation on recurrent laryngotracheitis in children" //Filodiritto International Proceedings: "Allergy, asthma, copd, immunophysiology & immunorehabilitology: innovative technologies". – 2019. P.69-78.

10. Чувирова А.Г. Применение иммулотропных препаратов при ЛОР-патологии. /Маркова Т.П., Гаращенко Т.И., Чувилов Д.Г. //Руководство по вакцинации и иммунолерипии при ЛОР-патологии. Под редакцией Костинова М.П., Абабия И.И. - Москва. - Издательство "МДВ". – 2019. – С.211-248.

11. Чувирова А.Г. Значение аллергодиагностики у детей с рецидивирующим ларинготрахеитом и сопутствующими аллергическими заболеваниями. РАЖ. – 2019. - Том 16, - №1. - Часть 2. – С. 163-65.

12. 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).

13. Чувирова А.Г. Антिलейкотриеновые препараты у детей в комплексном лечении рецидивирующего ларинготрахеита для профилактики бронхообструкции. /Ярцев М.Н. //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021.- том 64. - № 1. – С.44-52.

14. Чувирова А.Г. Клинико-иммунологические особенности у детей с повторными эпизодами острого ларинготрахеита, респираторных инфекций и ЛОР-заболеваниями. / Ярцев М.Н. //Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2023. - № 2. – С.33-43. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-2-33-43>.

15. Чувирова А.Г. Ларинготрахеит – междисциплинарная проблема. / Ярцев М.Н. //Эффективная фармакотерапия. – 2023. – 19 (32) . – С.24-31. DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-32-24-31.