

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бочкарева Лариса Сергеевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА У ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мироманова Наталья Анатольевна

Чита – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	12
1.1 Острый бронхиолит у детей: клинические особенности и бремя для практического здравоохранения.	12
1.2 Роль полиморфизма генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе вирусных инфекций. Связь SNP генов иммунорегуляторных молекул с клиническими особенностями острого вирусного бронхиолита.	24
1.3 Заключение.	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	48
2.1 Общая характеристика исследования.	48
2.2 Методы исследования.	52
2.2.1 Стандартные общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования.	52
2.2.2 Молекулярно-генетические методы исследования.	53
2.3 Статистическая обработка полученных результатов.	53
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.	55
3.1 Клинические особенности острого вирусного бронхиолита у детей с предикторами тяжести.	55
3.2 Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита.	65
3.3 Прогнозирование развития тяжелых форм вирусного бронхиолита и осложнений у детей при остром вирусном бронхиолите.	71
3.3.1 Прогнозирование тяжелых форм вирусного бронхиолита у детей.	72
3.3.2 Прогнозирование вероятности формирования пневмонии у детей при остром вирусном бронхиолите.	87
3.3.3 Анализ межгенных взаимодействий полиморфизмов иммунорегуляторных молекул, ассоциированных с риском развития острого вирусного бронхиолита.	102

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	122
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Острый бронхиолит представляет собой воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, часто сопровождающееся развитием тяжелого бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточностью различной степени выраженности [30, 33, 45, 46]. В большинстве случаев бронхиолит развивается на первом году жизни, достигая пика своей регистрации в возрасте детей между тремя и шестью месяцами [79, 83, 121, 178, 191, 198, 199].

Актуальность данной проблемы обусловлена высоким уровнем заболеваемости среди детей первых лет жизни, тяжестью клинических проявлений с высокой вероятностью неблагоприятных исходов, ассоциацией с рецидивами бронхообструктивного синдрома и развитием бронхиальной астмы в катамнезе [33, 37, 79, 195, 163].

Ежегодно в мире регистрируется 150 млн случаев острого бронхиолита (около 11 заболевших на 100 детей грудного возраста), 7–13 % из которых требуют лечения в стационарных условиях и до 18 % – госпитализации в отделение интенсивной терапии с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких [25, 42, 51, 57, 81, 207, 219].

В зоне максимального риска по развитию неблагоприятных исходов при вирусном бронхиолите находятся дети в случае присутствия одного или нескольких факторов, наибольшее значение из которых имеют: недоношенность (рождение на сроке гестации 35 недель и менее), врожденные пороки развития, преимущественно врожденные пороки сердца (ВПС), хронические заболевания легких (бронхолегочная дисплазия – БЛД), иммуносупрессивные состояния, увеличивая риск развития тяжелого течения заболевания и осложнений, в том числе пневмонии [33, 79, 86, 99, 100].

Общепризнано, что доминирующая роль в развитии бронхиолита принадлежит респираторным вирусам. Чаще бронхиолит ассоциируется с

респираторно-синцитиальным (РС) вирусом (в 60–70 % случаев), считаясь основной этиологической причиной развития инфекций нижних дыхательных путей у детей раннего возраста во всем мире [33, 46, 79, 130, 181, 195].

Несмотря на современное развитие медицины, доступность для большинства развитых стран программ предсезонной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции острый бронхит по-прежнему остается серьезным социально-экономическим бременем для системы здравоохранения [80].

Повышенный интерес к данной проблеме обуславливает не только высокая заболеваемость и смертность [123, 195], но и отсутствие надежных критериев прогноза исходов вирусного бронхита в педиатрической практике.

Степень разработанности темы диссертации

Имеющееся разнообразие клинических вариантов РС-вирусной инфекции может объясняться индивидуализацией иммунного ответа. В связи с чем в качестве маркеров предрасположенности к заболеванию и прогностических факторов развития тяжелых форм вирусного бронхита могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов цитокинов и эффекторных молекул, принимающие участие в иммунной защите. При остром вирусном бронхите генетические ассоциации с тяжестью и исходами заболевания рассмотрены многочисленными работами и установлены для ряда иммунорегуляторных молекул [61, 67, 69, 70, 73, 74, 75, 115, 116, 117, 118, 132, 139, 141, 146, 151, 152, 157, 165, 171, 172]. По мнению Pasanen A. с соавторами (2017), исследования в этом направлении должны продолжаться, так как более полная характеристика генетических детерминант в разных популяционных когортах с помощью полногеномного анализа приведет к лучшему распознаванию групп риска и, вероятно, будет способствовать разработке новых методов лечения и профилактики респираторных инфекций [119].

Несмотря на научный интерес к поиску генетических предикторов тяжести острого вирусного бронхита у детей, в настоящее время для стратификации

групп риска используются иные критерии, основанные чаще на учете фоновых состояний [33, 79, 86, 99, 100, 179, 190, 202].

Анализ доступной литературы в области иммуногенетики при остром бронхолите, в том числе РС-вирусной этиологии, показал, что данная проблема не изучена в России, а прогнозирование заболевания основывается без учета совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов. Таким образом, комплексный подход в поиске маркеров предрасположенности к заболеванию, развития тяжелых и осложненных форм острого бронхолита у детей является важным в теоретическом и практическом отношениях.

Цель исследования

На основании учёта традиционных предикторов тяжести и генетических маркёров (SNP иммунорегуляторных молекул) разработать персонализированный прогноз риска развития вирусного бронхолита у детей, его тяжелых форм и осложнений.

Задачи исследования:

1. Установить этиологию и клинические характеристики острого вирусного бронхолита, в том числе в зависимости от традиционных предикторов тяжести заболевания, у детей в Забайкальском крае.

2. Исследовать генетический полиморфизм иммунорегуляторных молекул (*TNF α -308 G>A*, *IL4-589 C>T*, *IL10-592 C>A*, *IL10-819 C>T*, *IL10-1082 G>A*, *IL-17A-197 G>A*, *IL-17F-161 His>Arg*, *TLR-2 Arg753Gln*, *TLR-6 Ser249Pro*) при остром вирусном бронхолите у детей и выявить их взаимосвязь с развитием, тяжестью заболевания и формированием осложнений.

3. Разработать персонифицированный алгоритм прогнозирования тяжести вирусного бронхолита и формирования осложнений на основе учета традиционных факторов риска и генетических маркеров – SNP иммунорегуляторных молекул.

Научная новизна

Впервые проведено исследование по оценке риска развития острого вирусного бронхолита на основе учёта генетических факторов у детей раннего возраста. У детей, проживающих на территории Забайкальского края, при остром вирусном бронхолите впервые определены частоты генотипов иммунорегуляторных молекул *TNF-α G308A*, *IL-4 C589T*, *IL-17A G197A*, *IL-17F His161Arg*, *TLR-2 Arg753Gln*, *TLR-6 Ser249Pro*, *IL-10* полиморфных локусов *C592A*, *C819T*, *G1082A*. В работе впервые показана рискованная значимость в формировании предрасположенности к заболеванию геновариантов *CC* гена *IL10-592C>A*, *TT* гена *IL10-819C>T*, *CC* гена *IL10-819 C>T*, *GG* и *G*-аллели гена *TNF-α G308A*, *AA* гена *IL-17A-197G>A*, *HisHis* гена *IL-17F-161His>Arg*, *SerSer* и *Ser*-аллели гена *TLR-6 249Ser>Pro*. В исследовании впервые представлены модели межгенных взаимодействий, позволяющие на учёте комбинации двух локусов SNP: *TNF-α G308A* *x* *IL10 592 C>A* прогнозировать шанс развития острого вирусного бронхолита.

Показано, что наличие генетического риска у носителей генотипа *AA* гена *IL10-592 C>A* ассоциировано с тяжестью острого бронхолита даже среди детей без коморбидных состояний. В исследовании продемонстрировано, что носительство генотипа *TT* гена *IL10-819 C>T* у детей при остром бронхолите ассоциировано с риском развития пневмонии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана возможность оценки традиционных предикторов тяжести болезни и индивидуальных маркеров, основанных на генетическом тестировании (SNP иммунорегуляторных молекул) в прогнозировании развития тяжелых форм острого вирусного бронхолита у детей.

Результаты настоящей работы могут стать основанием для расширения имеющихся показаний к пассивной иммунопрофилактике РС-инфекции и учитываться при планировании индивидуальной стратегии иммунизации на основании результатов генетического тестирования.

Сведения о носительстве SNP иммунорегуляторных молекул среди лиц, относящихся к традиционным категориям высокого риска инфицирования РС-вирусом, позволят выделить когорту детей, подлежащих безотлагательной иммунизации в предэпидемический сезон для снижения вероятности развития тяжелого бронхиолита.

Методология и методы диссертационного исследования

Проведено поперечное одномоментное исследование 124 пациентов детского возраста с острым вирусным бронхиолитом, у 106 из которых выполнено молекулярно-генетическое тестирование по определению однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) иммунорегуляторных молекул.

В настоящей работе проводился учет традиционных факторов риска – предикторов тяжелого течения острого вирусного бронхиолита, а также использовались клинические, инструментальные, лабораторные, в том числе генетические методы исследования для поиска дополнительных параметров, которые могли быть использованы для прогнозирования тяжести заболевания и развития осложнений.

С целью оценки клинических особенностей острого вирусного бронхиолита у детей в качестве стратифицирующего параметра выбрана принадлежность пациентов к группе риска, имеющих традиционные предикторы тяжести заболевания (рождение на сроке гестации менее 35 недель, масса тела при рождении менее 1 500 г, наличие врожденного порока сердца, бронхолегочной дисплазии или сочетания факторов) с применением дизайна одномоментного исследования в параллельных группах. Полученные результаты подвергали статистической обработке.

Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 86 от 01.11.2017).

Положения, выносимые на защиту:

1. Изолированная оценка традиционных предикторов тяжести при остром вирусном бронхолите у детей не позволяет достоверно прогнозировать клинические особенности заболевания.
2. Независимо от фоновых состояний на вероятность развития заболевания и формирование клинических особенностей (тяжесть, осложнения) при остром вирусном бронхолите оказывает индивидуальная генетическая предрасположенность.
3. Использование генетических маркеров наряду с традиционными предикторами тяжести при остром вирусном бронхолите у детей позволяет прогнозировать риск развития тяжелых форм заболевания и пневмонии.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов определяется достаточной выборкой обследуемых, оптимальным количеством проведенных исследований, а также применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics Version 25.0, on-line программы «Калькулятор для расчета статистики в исследованиях «случай-контроль» с расчетом показателя отношения шансов для оценки ассоциации аллелей и генотипов с развитием вирусного бронхолита, а также применением бинарной логистической регрессии с ROC-анализом при построении прогностических моделей и многофакторного анализа с использованием алгоритмов расширенного и направленного поиска при определении наиболее оптимальных моделей межгенных взаимодействий.

Апробация работы

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на: 4-й и 7-й межрегиональных научно-практических конференциях «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2018, 2022); 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы

анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2020); 6-й Всероссийской научно-практической конференции «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита, 2021); 7-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфектологии. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» и 4-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины, дети и ВИЧ» (Чита, 2021, 2022); 15-м Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. академика В. И. Покровского (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании Проблемной комиссии по педиатрическим специальностям ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2023).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты в ходе проведенных исследований внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита, Забайкальский край), в учебный процесс кафедр детских инфекций и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

По материалам диссертационной работы разработаны и внедрены в клиническую практику программы для ЭВМ: «Программа для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхолитом» (свидетельство о регистрации № 2021668511 от 17.11.2021), «Программа для прогнозирования вероятности развития тяжелого течения острого бронхолита у детей» (свидетельство о регистрации № 2021680524 от 10.12.2021).

Публикации

По теме диссертации опубликованы 16 печатных работ, в том числе 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в

научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах категории K1 и 1 статья в журнале категории K2, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования (Scopus и SA(pt)).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 157 страницах компьютерного текста, состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 229 источниками, из которых 170 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 19 таблиц и 9 рисунков.

Личное участие автора

Личное участие автора состоит в самостоятельном проведении анализа зарубежной и отечественной литературы, посвященной изучаемой проблеме; составлении дизайна исследования при наставничестве научного руководителя. Автор принимал непосредственное участие в получении исходных данных; автором осуществлены статистическая обработка результатов и их интерпретация, выполнен научный анализ полученных данных, сформированы научные положения и выводы, подготовлены основные публикации по теме диссертации, оформление текста диссертационной работы, внедрение результатов диссертации в учебный процесс и практику.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Острый бронхиолит у детей: клинические особенности и бремя для практического здравоохранения

В соответствии с принятой классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, острый бронхиолит (J21) определяется как воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол и развивается у детей в возрасте до 2 лет (наиболее часто – у детей в возрасте до 1 года) в силу особенностей строения бронхиального дерева [33, 45, 79, 62, 159, 163, 200, 204, 226].

Симптомокомплекс острого бронхиолита включает обструкцию нижних дыхательных путей, возникающую в детском возрасте преимущественно на фоне острой респираторной вирусной инфекции (реже при воздействии раздражителей) и сопровождающуюся кашлем, а также признаками дыхательной недостаточности: затрудненным кряхтящим дыханием, тахипноэ, втяжением межреберных промежутков и/или подреберий, раздуванием крыльев носа и двусторонними хрипами в легких [33, 45, 46, 57].

Тот факт, что острый бронхиолит у детей развивается преимущественно на первом году жизни, не вызывает сомнений у большинства экспертов, при этом остается дискуссионным вопрос о возрасте с максимальной регистрацией числа заболевших. Многие указывают, что в большинстве случаев бронхиолит достигает пика своей регистрации в возрасте между тремя и шестью месяцами жизни [79, 83, 121, 125, 169, 177, 191, 198, 199, 200, 204, 226]. В то же время, некоторые авторы отмечают максимальные показатели заболеваемости острым бронхиолитом в возрасте детей от 2 до 9 месяцев [45].

В мире ежегодно регистрируется 150 млн случаев острого бронхиолита (около 11 заболевших на 100 детей грудного возраста), 7–13 % из которых требуют лечения в стационарных условиях и 1–3 % – госпитализации в отделение интенсивной терапии [122]. Частота встречаемости острого бронхиолита в России

составляет 75–250 на 1 000 детей с возрастным пиком заболеваемости в первые годы жизни [59]. В развитых странах бронхиолит является наиболее распространенной причиной поступления в стационары неотложной педиатрической помощи. Например, в США, на его долю ежегодно приходится до 57 000 случаев госпитализации детей в возрасте до 5 лет [180].

Основными возбудителями острого бронхиолита у детей являются респираторные вирусы. Чаще бронхиолит ассоциируется с РС-вирусом (60–70 %) [33, 45, 46, 79, 86, 113, 125, 130, 169, 181, 202], он же является лидирующей причиной синдрома бронхиальной обструкции у детей первых четырех месяцев жизни [39]. Среди недоношенных детей, особенно при наличии бронхолегочной дисплазии, этиологически значимым агентом бронхиолита является риновирус (обуславливает до 40 % случаев всех бронхиолитов в этой возрастной группе) [33, 39, 88, 145]. Как причинные факторы острого бронхиолита могут выступать и ряд других респираторных вирусов: гриппа А и В, парагриппа, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус и бокавирус человека [33, 45, 46]. В то же время, актуальный в последние эпидемические сезоны вирус SARS-Cov-2 редко ассоциируется с развитием острого бронхиолита и не рассматривается как значимый фактор в формировании тяжелых форм заболевания [144].

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос этиологической роли *Mycoplasma pneumoniae* и ряда других патогенов из группы бактериальных возбудителей в развитии бронхиолита [78, 106]. Тем не менее, работы Chen C. с соавторами (2021) показали значимость в развитии острого бронхиолита для Китая *Mycoplasma pneumoniae* с пиком встречаемости в июне и июле, составляя от 19,2 до 24 % в структуре всех этиологических факторов [106]. Исследования Tan J. с соавторами (2021) продемонстрировали схожие данные на значительной выборке детей в возрасте младше 2 лет с острым бронхиолитом (n = 1 134): у 15,6 % детей *Mycoplasma pneumoniae* идентифицирована с помощью ПЦР или диагноз микоплазменной инфекции подтвержден с помощью иммуноферментного анализа [107].

Несмотря на то, что *Mycoplasma pneumoniae* и ряд других возбудителей,

могут рассматриваться в качестве потенциальных инициаторов острого бронхиолита, доминирующее этиологическое значение все же отводится респираторным вирусам, и именно поэтому рутинное использование антибиотиков не рекомендуется в программах терапии данного состояния [33, 79].

Согласно официальной статистике, при общемировом уровне госпитализации более трех миллионов детей и внутрибольничной смертности до 75 000 случаев ежегодно, именно РС-вирусный бронхиолит является ведущей причиной детской заболеваемости и смертности [123, 196]. При этом, в лечении в условиях ОРИТ нуждается до 18 % госпитализированных детей с бронхиолитом, 2 % из которых необходимо проведение искусственной вентиляции легких [81, 126, 207, 219].

Систематический обзор, опубликованный в 2021 году Y. Youssef с соавторами, объединивший 1 242 исследования, 90 из которых с участием детей в возрасте от 0 до 18 лет, показал, что только для таких регионов как Ближний Восток и Северная Африка, частота госпитализаций по поводу РС-вирусной инфекции в отделения интенсивной терапии колебалась от 1 % до 15 %, а потребность в ИВЛ – от 1 % до 10 %, а общий уровень смертности составил 1,9 % [208]. В Канаде частота госпитализации среди детей младше 5-летнего возраста за 13-летний период времени (2004–2017 гг., n = 10 212) по поводу РС-вирусной инфекции составила 1,6 % [227]. В Испании на выборке детей первых 24 месяцев жизни за шестилетний период наблюдения (2012–2017 гг.) показано, что в общей сложности 100 115 случаев острого бронхиолита требовали госпитализации, при этом частота госпитализаций детей в возрасте до одного года составила 3 838,27 на 100 тыс. здоровых детей; смертельные исходы чаще наблюдались среди детей в возрасте до 3 месяцев жизни [81].

Большинство госпитализированных по поводу бронхиолита являются доношенными детьми без известных предикторов тяжести [85]. Одним из наиболее значимых факторов, определяющих возможное развитие тяжелого бронхиолита, является хронологический возраст заболевших: около двух третей госпитализаций приходится на детей в возрасте до 6 месяцев [120]. Считается, что

рождение незадолго до или вскоре после начала сезона РС-вирусной инфекции приводит к длительному периоду воздействия вируса в более раннем возрасте. Кроме того, концентрации материнских антител к РС-вирусу также демонстрируют сезонные колебания. Показано, что у матерей младенцев, рожденных в начале сезона по РС-вирусной инфекции, регистрируются низкие концентрации нейтрализующих антител, увеличивая вероятность развития заболевания у новорожденного [77, 184].

Несмотря на то, что большинство госпитализированных по поводу бронхолита являются доношенными детьми без известных предикторов тяжести, повышенный риск формирования тяжелых вариантов заболевания наблюдается у детей с фоновыми состояниями [33, 42, 51, 79, 86, 99, 100, 113, 179, 190, 198, 199]. В этой группе детей наблюдается высокая потребность в госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также риск смертельных исходов [28, 51, 99, 100, 179, 182, 190]. Кроме того, среди этой когорты детей, учитывая их потребность в длительной госпитализации по поводу основных заболеваний и состояний, возможны случаи нозокомиального инфицирования РС-вирусом [18].

Дети в старших возрастных группах и взрослые переносят РС-вирусную инфекцию преимущественно легко, в виде инфекций верхних дыхательных путей (назофарингит, ларингит) [33, 37, 39, 46]. Однако, возможные угрозы РС-вирусной инфекции показаны для взрослой части населения. Так, РС-вирус может вызывать тяжелое поражение нижних дыхательных путей у пожилых людей, бремя которого, как считается, зачастую не осознается практическим здравоохранением. По данным разных авторов, в США ежегодно на лиц старше 65 лет приходится от 80 000 до 177 000 госпитализаций, связанных с этим вирусным агентом, и 14 000 смертей [180, 203].

Изучению эпидемиологии РС-вирусной инфекции посвящено большое количество исследований во всем мире, но на территории Российской Федерации они носят фрагментарный характер и характеризуются значительным разбросом показателей заболеваемости. Полагается, что частота встречаемости острого

бронхиолита в России может варьировать от 75 до 250 случаев на 1 000 детей [59], при этом доля РС-вирусной инфекции в целом составляет 2,3 случая на 100 человек [50].

Заболеваемость РС-вирусной инфекцией неравномерно представлена не только в разных возрастных группах, но и в различных районах страны. Работами Карповой Л. С. с соавторами (2018) при изучении распространённости РС-инфекции в регионах России в 2014–2016 гг. показано, что высокая заболеваемость отмечалась в Северо-Западном (от 3,5 до 2,4 на 100 чел.) и Приволжском округах (от 4,0 до 1,7 на 100 чел.) и минимальная в Южном федеральном округе (от 1,0 до 0,7 на 100 чел.). Максимальная заболеваемость (в расчете на 100 чел.) прослеживалась, независимо от региона, в возрастной группе детей от 0 до 2 лет: от 44,8 до 27,9 для Северо-Западного федерального округа, от 17,9 до 16,1 для Центрального федерального округа, от 19,7 до 29,0 для Дальневосточного федерального округа, от 26,3 до 21,7 на 100 чел. для Сибирского федерального округа, от 30,7 до 34,0 для Уральского федерального округа, от 15,5 до 10,8 для Южного федерального округа [50].

Принято считать, что в один эпидемический сезон могут циркулировать оба известных серотипа РС-вируса (А и В), при этом более тяжелые формы инфекции чаще ассоциируются с серотипом А вируса [39]. В то же время, наблюдения G. L. Saravanos с соавторами (2021), проведенные в рамках одноцентрового ретроспективного обсервационного исследования 3 591 случая РС-вирусной инфекции в период с 2014 по 2018 гг., показали отсутствие убедительных доказательств разницы в тяжести заболевания между подтипами [183].

Высокая заболеваемость РС-инфекцией в популяции может объясняться и тем, что в один и тот же эпидемический сезон регистрируются случаи реинфекции в связи с ускользанием от действия вируснейтрализующих антител, а наличие у вируса секреторной формы G-белка (выполняет роль антигенной ловушки для вируснейтрализующих антител) обуславливает возможность репликации в организме хозяина даже при наличии исходного титра антител к РС-вирусу [216].

Привычную эпидемиологию РС-вирусной инфекции изменила пандемическая ситуация, связанная с циркуляцией вируса SARS-CoV-2: исследования Delestrain C. с соавторами (2021) показали отсроченность эпидемии РС-вирусных поражений нижних дыхательных путей среди детей. Так, наибольшее количество случаев бронхиолита произошло через 10–12 недель после предыдущих сезонных пиков сезонов 2018–2020 гг. и число случаев РС-бронхиолита оказалось ниже, чем в предыдущие сезоны [144]. Подобные результаты продемонстрированы и в ряде других стран, в том числе России [3, 64, 90].

Таким образом, РС-вирус остается ведущей этиологической причиной инфекций нижних дыхательных путей среди детей первых лет жизни. На первом году данную инфекцию переносят 50–70 % детей [42], а к двум годам более 90 % младенцев инфицируются РС-вирусом [158]. Важно отметить, что в отличие от других возрастных групп, клиническое бремя РС-вирусной инфекции у детей первых лет жизни намного превышает бремя гриппа [112].

Профилактика тяжелой формы бронхиолита основана на предотвращении заражения самым распространенным его этиологическим агентом – РС-вирусом. К настоящему моменту доступна лишь пассивная иммунизация препаратом «Паливизумаб» для детей из групп высокого риска. Паливизумаб представляет собой гуманизированные моноклональные антитела IgG1, которые влияют на белок слияния F РС-вируса (поверхностный вирусный гликопротеид вируса), предотвращая дальнейшее взаимодействие с клетками-мишенями и последующую репликацию вируса. Профилактика паливизумабом рекомендована детям младше двух лет с риском развития тяжелой формы РС-вирусного бронхиолита [33, 42, 79]. Хотя на сегодня очевидно, что дети первых лет жизни, независимо от фоновых состояний, по-прежнему остаются в зоне высокой вероятности формирования неблагоприятных исходов в случае инфицирования РС-вирусом [109].

Паливизумаб доказал свою профилактическую эффективность среди детей групп риска: в многоцентровых контролируемых исследованиях в Европе, США,

Японии продемонстрировано, что внутримышечные инъекции паливизумаба в дозе 15 мг/кг в эпидемический сезон способствовали снижению частоты госпитализации по поводу РС-инфекции [109]. Однако, в последнее время в зарубежных публикациях появляются сведения о выявлении устойчивых штаммов РС-вируса к воздействию паливизумаба [101, 127].

Несмотря на доступность для большинства развитых стран программ предсезонной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции, как самой частой этиологической причины развития тяжелого острого бронхиолита, последний остается серьезным социально-экономическим бременем для системы здравоохранения [80]. Так, когортное исследование, проведенное в США с 2000 по 2016 гг., несмотря на отмеченное к 2016 году на фоне иммунизации снижение частоты госпитализации при остром бронхиолите с 17,9 до 13,5 на 1 000 человеко-лет (снижение на 25 %; $p < 0,05$), показало увеличение доли госпитализаций при бронхиолите среди общих госпитализаций с 16 % до 18 % ($p < 0,05$). При этом среди исследуемой выборки наблюдалось увеличение доли детей с отягощенным преморбидным фоном (с 6 % до 13 %; рост на 117 %), увеличение госпитализаций в стационар (с 15 % до 29 %; рост на 93 %) и необходимости использования искусственной вентиляции легких (с 2 % до 5 %; рост на 184 %; $p < 0,05$) [219]. Определенное значение в такой тенденции имеет увеличение доли недоношенных и совершенствование методов выхаживания глубоконедоношенных детей, которые представляют основную угрожаемую группу по формированию неблагоприятных исходов, особой тяжести клинического течения бронхиолита с высокой вероятностью госпитализации в отделения интенсивной терапии, потребностью в кислородной поддержке, проведении искусственной вентиляции легких, а также риском летальных исходов [25, 42, 51].

Клинические особенности бронхиолита и подходы к установлению степени тяжести

Острый бронхиолит характеризуется острой обструкцией бронхиол из-за развития отека, появления некроза эпителиальных клеток, изменения клиренса бронхиального секрета [33, 45, 46, 79, 113]. Узость дыхательных путей у детей

первых месяцев жизни, даже при небольшом воспалительном утолщении стенки бронхиол, ведет к выраженным респираторным нарушениям, поэтому гипоксия – одно из более важных клинических проявлений при остром бронхолите [24, 33, 45, 46].

В силу того, что острый бронхолит при ОРВИ представляет собой воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, часто сопровождающееся развитием тяжелого бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности различной степени выраженности [30, 33, 45, 46]. В связи с этим, в отечественной литературе при остром бронхолите в качестве показателя тяжести бронхообструктивного синдрома считают выраженность дыхательной недостаточности [32]. В зарубежной практике широко применяются способы клинической оценки тяжести бронхообструктивного синдрома, включающего оценку выраженности основных симптомов в баллах, что позволяет объективизировать установление тяжести дыхательной недостаточности и определить объем необходимой терапии на догоспитальном этапе [32].

Однако, определение тяжести бронхообструктивного синдрома при остром вирусном бронхолите является крайне сложной задачей, особенно применительно к ответу на терапевтические воздействия в связи с патогенетическими особенностями данного состояния (длительно сохраняющаяся обструкция бронхов, часто требующая пролонгированной респираторной поддержки с отсутствием динамики от терапии ингаляционными бронходилататорами и глюкокортикоидами).

Согласно данным Канадского педиатрического общества, шкала оценки тяжести бронхолита должна содержать три основных показателя: насыщение крови кислородом, выраженность одышки, ретракцию подреберных мышц при дыхании [114].

Шкала респираторных нарушений RDAI (Respiratory Distress Assessment Instrument), разработанная D. I. Lowen и соавторами (1987) для детей до двух лет, учитывает изменения двух вышеуказанных параметров: выраженность сухих

свистящих хрипов и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, и часто используется при оценке тяжести бронхiolита (Таблица 1) [226]. Медиана баллов RDAI, равная 10 (8–12), 8 (6–10), 7 (5–10), соответствует сатурации кислорода < 92 %, 92–95, и > 95 % соответственно, а более высокие баллы RDAI связаны с необходимостью в госпитализации [32].

Таблица 1 – Шкала респираторных нарушений RDAI при остром бронхiolите [226]

Признак	Баллы					
	0	1	2	3	4	сумма
Сухие свистящие: на вдохе выдохе	нет	частично в конце выдоха	весь вдох 1/2 выдоха	3/4 выдоха	весь выдох тотально	0–4
Распространенность хрипов	нет	сегментарно	диффузно	—	—	
Участие дыхательной мускулатуры: надключичные межреберные подреберья	нет	легкое	среднее	выраженное	—	0–3 0–3 0–3
Итого	—	—	—	—	—	0–15

Для оценки тяжести бронхiolита и определения показаний для госпитализации может быть использована шкала M. H. Gorelick и S. B. Singh (2001) (Таблица 2) [56]. Критерием необходимости стационарного лечения считается сумма баллов по данной шкале более 3. Отличием данной шкалы является учет не только клинических проявлений болезни, но и возраста больного, а также некоторых данных анамнеза, таких как недоношенность.

Таблица 2 – Шкала оценки тяжести бронхолита (Gorelick M. H., Singh S. B., 2006) [56]

Признаки	Число баллов		
	0	1	2
Возраст больного, мес.	старше 3	меньше 3	—
Срок гестации к рождению, нед.	более 37	34–36	менее 34
Общее состояние	удовлетворительное	тяжелое	выраженная интоксикация
Частота дыхания, мин	менее 60	60–69	более 70
Сатурация кислорода, %	более 97	95–96	менее 95
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	отсутствуют	имеются	—

Клинические проявления бронхолита не зависят от вида вируса. Заболевание обычно развивается на 2–5-й день острой инфекции верхних дыхательных путей и протекает чаще с субфебрильной температурой; характеризуется нарастающими в течение 3–4 дней кашлем, одышкой экспираторного типа, тахипноэ, мелкопузырчатыми хрипами и/или крепитацией в легких с обеих сторон. Нарастание диспноэ может не сопровождаться учащением дыхания, проявляясь усилением выдоха, участием вспомогательных мышц в акте дыхания, втяжением межреберий на вдохе, раздуванием крыльев носа. Обструктивный синдром при бронхолите достигает максимума в течение 1–2 дней, затем постепенно уменьшается, как и обилие хрипов, которые обычно исчезают на 7–14-й день [33].

У недоношенных детей первым клиническим проявлением бронхолита может быть апноэ [29, 46]. По данным S. Cunningham (2020) апноэ наблюдается в 7–42 % случаев среди госпитализируемых пациентов [93]. Исследования J. M. Mansbach с соавторами (2019) на выборке в 1 016 детей, госпитализированных по поводу бронхолита, средний возраст которых составил 3 месяца, показал меньшую частоту возникновения апноэ – 5,7 %, при этом апноэ было связано с возрастом пациентов, преждевременными родами, низкой массой

тела при рождении и низким уровнем сывороточного альбумина [72]. В своих исследованиях И. В. Кршеминская с соавторами (2016) продемонстрировали, что апноэ при РС-вирусном бронхиолите в дебюте заболевания наблюдалось у 40 % недоношенных детей и подтвердили имеющееся мнение, что частота возникновения апноэ обратно пропорциональна гестационному возрасту – 62,5 % детей родились с гестационным возрастом менее 32 недель [51].

Диагноз бронхиолита – клинический, обычно не требует лабораторных исследований и рутинного проведения рентгенографии органов грудной клетки [33, 45, 46, 79, 113]. Присоединение бактериальной пневмонии наблюдается менее чем в 1 % случаев, а риск вторичной бактериальной пневмонии возрастает у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, особенно нуждающихся в механической вентиляции легких [20, 105, 131, 154].

На рентгенограмме органов грудной клетки у больных бронхиолитом часто (у 50 % пациентов) выявляется вздутие легких, усиление бронхососудистого рисунка (у 50–80 % детей), участки понижения прозрачности легочной ткани, мелкие ателектазы, которые ошибочно трактуются как пневмоническая инфильтрация, что ведет к необоснованному назначению антибиотиков [28, 30, 36, 46].

Подходы к определению показаний к госпитализации детей с бронхиолитом в России и за рубежом различаются [33, 79]. В соответствии с зарубежными рекомендациями, большинство ранее здоровых детей переносят бронхиолит в нетяжелом варианте и не нуждаются в госпитализации (исключение составляют дети с предикторами тяжести). Полагают, что в большинстве случаев через 48–72 ч от начала заболевания происходит спонтанное выздоровление, и необходимости в госпитализации не возникает [33, 79].

Терапия вирусного бронхиолита носит симптоматический характер [33, 37, 39, 46, 58, 79, 229]. В соответствии с отечественными рекомендациями по ведению детей с острым бронхиолитом, а также зарубежными руководствами, эффективные для лечения острого бронхиолита вмешательства, с позиций доказательной медицины, немногочисленны [33, 79]. К ним относят

кислородотерапию при уровне насыщения крови кислородом от уровня 90–92 % (по данным разных авторов); поверхностную назальную аспирацию и регидратацию [33, 79].

В последнее время заслуживает внимание возможность развития экстрапульмональных проявлений РС-вирусной инфекции, несмотря на преимущественную репродукцию вируса в клетках респираторного эпителия [37]. Свидетельством внелегочной репродукции РС-инфекции является то, что среди пациентов с неврологической симптоматикой обнаруживается генетический материал РС-вируса в ликворе. Неврологические проявления в этих случаях разнообразны и включают неспецифические симптомы в виде фебрильных судорог, а также такие поражения как энцефалит и энцефалопатии. Частота встречаемости острого энцефалита и энцефалопатии, связанных с РС-вирусом у детей раннего возраста может достигать 6,5 %. Интересен тот факт, что даже после устранения инфекции у детей остаются когнитивные и психические расстройства, особенно при тяжёлых клинических вариантах РС-инфекции [166, 167, 185, 223].

Кроме того, показана возможность поражения миокарда и печени при РС-вирусной инфекции при иммунодефицитных состояниях и у иммунокомпетентных детей [103].

Прогноз после перенесенного острого бронхиолита, как правило, благоприятный. Тем не менее, долгосрочные наблюдения показали, что заболевания нижних дыхательных путей РС-вирусной этиологии влекут за собой функциональную дыхательную недостаточность, регистрируемую в течение ряда последующих лет, способствуя развитию хронических респираторных заболеваний. Перенесенная РС-вирусная инфекция ассоциируется с повышенным риском развития рецидивирующей обструкции бронхов и бронхиальной астмой у детей [37, 195, 162, 199]. Считается, что одна из причин таких отдаленных последствий – длительная гиперсекреция *Th2*-зависимых цитокинов (*IL* 6, 7, 10, 13), наблюдаемая после осложненных форм РС-вирусной инфекции [65, 95].

Таким образом, учитывая бремя вирусного бронхиолита для здравоохранения, исследования по выяснению дополнительных предикторов, связанных с тяжестью инфекции, формированием осложнений и исходов РС-вирусной инфекции, являются актуальными.

1.2 Роль полиморфизма генов иммунорегуляторных молекул в патогенезе вирусных инфекций. Связь SNP генов иммунорегуляторных молекул с клиническими особенностями острого вирусного бронхиолита

Персонализированная медицина – быстро развивающаяся область здравоохранения, которая включает разработку персонализированных подходов на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг терапии (раздел фармакогенетики). При этом важную роль в этом направлении медицинской науки отводят молекулярной диагностике заболеваний [63, 124, 155, 156, 224]. Предпосылками для персонализации в медицине послужили исследования отдельных генов и локусов – индивидуальных единичных нуклеотидных полиморфизмов в анализируемых генах, позволившие выявить мутации, сопряженные с различными заболеваниями [7, 35, 47].

Особенно существенным в современных исследованиях генома человека и идентификации генов, мутации которых ассоциированы с наследственными заболеваниями или предрасполагают к наиболее частым полигенным (мультифакториальным) заболеваниям, является диагностика предрасположенности человека к тому или иному заболеванию с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности или генов-кандидатов.

С этой целью в молекулярной медицине часто применяется анализ однонуклеотидных полиморфизмов в анализируемых генах (ОПН, SNP – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме или между

гомологичными участками гомологичных хромосом индивида) для ассоциаций с наиболее значимыми полигенными многофакторными болезнями человека.

SNP-полиморфизм является частым примером изменения структуры генов и в небольшой степени влияет на функцию кодируемых белков (ферментов). Данные типы мутаций в генах часто совместимы с жизнью и эффективным функционированием генома, но в сочетании с неблагоприятными внешними факторами (негенетическими или модифицируемыми факторами риска) могут стать причиной различных мультифакториальных заболеваний в отличие от моногенных наследственных заболеваний, которые развиваются у носителей аллелей в одном конкретном гене [7, 35].

Для оценки значимости обнаруживаемых SNP в анализируемых генах в клинической практике проводят сравнения частоты их встречаемости между здоровыми лицами и группами больных. Предсказательную информативность обнаруживаемых SNP оценивают по коэффициенту риска (odds ratio, OR), указывающему во сколько раз чаще данный маркер встречается у больных, чем в популяции в целом.

К настоящему времени установлено более 2 400 SNP, статистически достоверно ассоциированных с заболеваниями с высокими OR, и исследования в этом направлении активно продолжаются [47].

Благодаря исследованиям в этом направлении, удалось установить взаимосвязь между структурой молекул, их функциями и характером индивидуального реагирования иммунного ответа. Именно эти особенности реакций клеточных и гуморальных механизмов защиты организма определяют предрасположенность к инфекционному агенту, клинический вариант развития патологического процесса, а также формирование осложнений и исход заболевания.

Поэтому важной задачей в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения болезни является исследование полиморфизма генов, контролирующих активность цитокинов и эффекторных молекул иммунного ответа, отвечающих за защитные свойства организма, которые в свою очередь могут предопределять

вариабельность воспалительного ответа и специфические иммунологические реакции на внедрение патогенов. Изучение их роли в патогенезе инфекционных заболеваний позволяет прогнозировать риск развития патологии и/или ее тяжесть; способствует индивидуальному подобиру дальнейшей диагностической и лечебной тактики [4, 6, 9, 49].

Исследования по изучению роли про- и противовоспалительных цитокинов, влиянию их концентрации и геновариантов SNP на развитие и течение воспалительного процесса при инфекциях респираторного тракта многочисленны [48, 71, 94, 164, 197, 212, 221]. При этом большая часть из них сосредоточена на группу острых респираторных вирусных инфекций, принимая во внимание их глобальное распространение среди человечества, вероятность развития крупных эпидемий и пандемий, непредсказуемость клинических проявлений, прежде всего среди пациентов с коморбидной патологией, детей первых лет жизни, беременных и пожилых лиц, а также высокую летальность [31, 60, 104].

Особое внимание в патогенезе некоторых респираторных вирусных инфекций (грипп А, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) заслуживает феномен цитокинового шторма, характеризующийся выраженной пролиферацией и гиперактивацией Т-лимфоцитов, сверхэкспрессией провоспалительных генов и массивным апоптозом эндотелиальных и эпителиальных клеток легких, что приводит к отеку альвеол, гипоксии, острому респираторному дистресс-синдрому и высокой вероятности смерти [82, 84, 92, 96, 97, 98, 102, 129, 175, 205, 209, 210, 213, 228, 225].

Таким образом, поиск и изучение генетических маркеров, предопределяющих особенности иммунного ответа в качестве прогнозирования вариантов тяжелого и/или осложненного течения острых респираторных вирусных инфекций, продолжают оставаться актуальными для научного сообщества.

Роль однонуклеотидных полиморфизмов генов иммунорегуляторных молекул в развитии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

Имеющееся разнообразие клинических форм РС-вирусной инфекции может объясняться различиями иммунного реагирования. В основе различий иммунного ответа может лежать индивидуализация экспрессии белковых молекул, принимающих участие в иммунной защите, обусловленная генетическим полиморфизмом генов цитокинов и эффекторных молекул. Подобные полиморфизмы генов иммунного ответа могут рассматриваться в качестве дополнительных прогностических факторов тяжелых форм вирусного бронхолита [61, 67, 69, 70, 73, 74, 75, 115, 116, 117, 118, 132, 139, 141, 146, 151, 152, 157, 165, 171, 172].

Ниже мы проанализируем ряд наиболее значимых, на наш взгляд, исследований по SNP иммунорегуляторных молекул, которые продемонстрировали либо ассоциацию с тяжестью заболевания (преимущественно с бронхолитом РС-вирусной этиологии), либо с его исходами (как с ранними – летальность, так и с отдаленными – развитие рецидивирующей обструкции бронхов или бронхиальной астмы).

На настоящий момент уже не вызывает сомнений, что различные варианты полиморфизма генов молекул иммунного ответа могут приводить к формированию клинических особенностей бронхолита, а также к разным исходам заболевания [39].

Интерфероны (IFN, ИФН) – подгруппа цитокинов, которые играют фундаментальную роль в иммунном ответе как против вирусных, так и против микробных патогенов [111].

Члены семейства ИФН I типа вовлечены в патогенез РС-вирусной инфекции. Согласно исследованиям R. Janssen и соавторов (2007), SNP *rs10757212* гена *IFN-α* ассоциирован с развитием бронхолита РС-вирусной этиологии [117]. В работе C. L. Siezen с соавторами (2009) установлено, что полиморфизмы *rs643070 IFN-α* и *rs7279064 IFNα-R2* могут рассматриваться в качестве фактора риска развития РС-вирусного бронхолита среди доношенных

детей, а SNP *rs1861493 IFN-γ* связан с бронхиолитом, вызванным РС-вирусом у недоношенных детей [118].

Другой тип генетической вариации, ассоциированный с тяжестью бронхиолита, вызванного РС-вирусом, объясняется полиморфизмом микросателлита *CA* (*rs3138557*) в первом интроне *IFN-γ*: дети с генотипами *CA12+/CA12+* или *CA12+/CA12* демонстрировали более низкий показатель заболеваемости РС-индуцированным бронхиолитом по сравнению с детьми с генотипом *CA12-/CA12*. Кроме того, пациенты, у которых повторения *CA* не достигали 12, имели высокие показатели вирусной нагрузки и более тяжелое течение заболевания [132].

По мнению экспертов, РС-вирус имеет гендерно-специфический характер инфицирования, чаще выявляясь среди мальчиков [79]. Изучение возможных генетических факторов, лежащих в основе гендерной специфики инфицирования, обнаружило ассоциацию цитокина *IL-28* (он представляет собой *ИФН 3* типа) с развитием заболевания в зависимости от пола. Исследование, проведенное в Чили, показало, что SNP *rs12979860* и *rs8099917 IL-28* коррелируют не только с тяжестью бронхиолита, но и демонстрируют результаты в зависимости от пола пациента: установлена связь генотипов *GG rs8099917* и *TT rs12979860* с более легким развитием заболевания у девочек относительно течения болезни среди мальчиков [91].

Работа С. Scagnolari и соавт. (2012), направленная на изучение взаимосвязи полиморфизмов *rs12979860* и *rs8099917 IL-28B* с клиническими особенностями бронхиолита, показала, что оба геноварианта SNP *IL-28B* не оказывают влияния на течение бронхиолита, за исключением SNP *IL-28B rs12979860*. Последний увеличивал риск госпитализации по поводу данного заболевания. Интересно, что младенцы с генотипом *IL28B rs12979860 TT* имели более низкий возраст при поступлении в больницу, чем младенцы с генотипами *CC/CT* [108].

Интерлейкины (IL) являются регуляторными цитокинами, участвующими в активации и дифференцировке иммунных клеток; они могут выполнять как про-, так и противовоспалительные функции [27, 38]. Установлено, что некоторые SNP

генов интерлейкинов ассоциированы с развитием бронхиолита, вызванным РС-вирусом.

Работы по изучению SNP *rs315952 IL-1RN* (*IL-1RN* – это антагонист рецептора *IL-1*, препятствует каскадному механизму, запускаемому интерлейкином 1β) и *rs181206 IL-27* (*IL-27* принадлежит к семейству *IL-6/IL-12*, может оказывать как про-, так и противовоспалительное действие во время адаптивного иммунного ответа), выявили связь с развитием РС-вирусного бронхиолита среди недоношенных детей [118].

Ассоциация SNP *rs1921622 IL-1 RL1* (*IL-1 RL1* – это член семейства *IL-1*, считается, что он может играть важную роль в обострении бронхиальной астмы) с тяжёлыми формами РС-бронхиолита показана в исследовании Т. Е. Faber с соавторами (2007) [141]. Результаты свидетельствуют о потенциальном значении *IL-1 RL1* в патогенезе тяжелого РС-вирусного бронхиолита, дополнительно подтверждаясь обнаружением высоких концентраций *IL1 RL1* в сыворотке крови детей с наиболее тяжелыми вариантами заболевания. Ученые в этой работе выдвинули предположение, что *IL-1 RL1* изменяет воспалительные реакции, опосредованные повреждением эпителия во время РС-вирусного бронхиолита, и таким образом может служить новой мишенью для вмешательства с целью контроля тяжести заболевания [141].

В. Puthothu с соавторами (2007) показали, что полиморфная молекула – *133CG IL-18* (*IL-18* – провоспалительный цитокин семейства интерлейкина-1) ассоциирована с тяжелой РС-вирусной инфекцией в таком клиническом варианте как бронхиолит [149].

Из провоспалительных цитокинов фактор некроза опухолей (*ФНО*, *TNF*) является ключевым медиатором воспалительной реакции. Нарушение регуляции этого цитокина может привести к повреждению тканей через каскад воспаления, поэтому его генная регуляция является значительным фактором патофизиологии воспаления [27, 53, 76].

При изучении взаимосвязи инфицирования РС-вирусом и полиморфизмами *IL-6 174* и *TNF α 308* была выявлена ассоциация с более высокими

концентрациями *IL-6* и *TNF-α* у носителей *IL-6*⁻¹⁷⁴ и *TNF-α*⁻³⁰⁸, чем у носителей основной аллели; у каждого третьего из полиморфных носителей формировалась тяжелая форма бронхиолита [152].

В. Puthothu и соавторы (2009) оценивали полиморфизмы гена *TNF* (*TNF-β* (*rs909253*) и *TNF-α* (*rs1799964*, *rs1799724*, *rs1800629*) у детей с тяжелым РС-вирусным бронхиолитом (n = 151) и бронхиальной астмой (n = 332) в качестве модели хронического воспалительного заболевания. Группу контроля составили 270 здоровых детей. Исследуемые полиморфизмы гена *TNF* сопоставлялись с уровнем *TNF-α* в сыворотке крови. Бронхиальная астма показала связь с двумя полиморфизмами *TNF-α*, а также с гаплотипами *TNF* (p = 0,005). Напротив, РС-вирусный бронхиолит был связан с гаплотипами *TNF* (p < 0,00001), но не с каким-либо отдельным полиморфизмом. Кроме того, уровни *TNF-α* в сыворотке крови коррелировали с *rs1799724* (p = 0,034). Авторам этой работы представляется, что генетически опосредованная активация экспрессии *TNF-α* может провоцировать воспаление дыхательных путей и, следовательно, более тяжелое течение РС-инфекции, а также дебют бронхиальной астмы [75].

В зарубежных исследованиях инициативно изучена роль SNP генов противовоспалительных цитокинов в определении как клинических особенностей РС-вирусной инфекции у детей, так и в установлении их значения в формировании отдаленных последствий перенесенной инфекции (рецидивы бронхиальной обструкции, риск бронхиальной астмы).

Так, исследования полиморфизма генов противовоспалительных цитокинов у детей при РС-вирусном бронхиолите продемонстрировали, что аллель *IL-4* – 589T обнаруживалась чаще у лиц с тяжелым течением бронхиолита, но не во всех этнических группах. Дети, гомозиготные по аллели -592C и -592A полиморфизма гена *IL-10*, чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхиолита, чем гомозиготные носители [61, 146].

Интерес к данному цитокину обусловлен тем, что он рассматривается как первостепенный участник *Th-2* иммунного ответа, и его гиперпродукция связана с реализацией аллергических реакций [61].

Исследование общего гаплотипа противовоспалительного цитокина *IL-4* проведено в Корее среди 105 детей раннего возраста, госпитализированных по поводу тяжелой РС-вирусной инфекции (315 здоровых детей составили контрольную группу). В ходе рассмотрения вариаций SNP в разных участках генов (всего исследовалось 3 цитокина и помимо *IL-4*, изучен SNP интерлейкинов 13 и 5) выявлено, что общий гаплотип *IL-4*: *T-589G*, *T-33C*, *G-8375A*, *A-8412C*, *T-1098G*, *C-144T*, определяемый в шести локусах, связан не только с повышенной транскрипционной активностью *IL-4*, но и с риском развития бронхиолита ($p = 0,02$). В контексте данной работы авторы рассматривают полученные результаты с генетически детерминированной сверхэкспрессией *IL-4* и возможным развитием бронхиальной астмы в анамнезе. Повышенная продукция *IL-4*, прежде всего, была связана с аллелем *-589T*. Интерес к данному цитокину обусловлен тем, что он рассматривается как первостепенный участник *Th-2* иммунного ответа, и его гиперпродукция связана с реализацией аллергических реакций [61].

Изыскания взаимосвязи полиморфизма генов с бронхиолитом демонстрируют разнонаправленные результаты в различных популяциях, т. е. конкретный SNP может быть ассоциирован с развитием заболевания в одной популяции, но не иметь взаимосвязи с РС-инфекцией в другой. Это наглядно демонстрируется и для варианта промотора *IL-4 T-589C*, о котором сообщалось выше, как о полиморфизме, связанным с тяжестью заболевания РС-вирусным бронхиолитом в Корее и Китае [61]. В то время как исследование, проведенное в Канаде, такой ассоциации не показало [66], как и работа, выполненная немецкими учёными во главе с В. Puthothu (2006) [69].

В трудах В. Ноебее и соавт. (2003) для жителей Нидерландов, где помимо полиморфизма интерлейкина-4 изучена роль SNP *rs1801275* рецептора *IL-4*, обнаружена взаимосвязь последнего с тяжелым РС-вирусным бронхиолитом у детей [73]. В то время как N. Marr с соратниками из Канады не сообщили о выявлении достоверных ассоциаций с тяжестью заболевания в подобных работах [66].

Восприимчивость к инфекции, вызванной РС-вирусом, на основе анализа SNP гена *IL-4* -590 C/T и -33 C/T продемонстрирована для детей китайской популяции этнической группы ханьцы (выборка включала 218 пациентов раннего возраста с РС-бронхиолитом и 303 здоровых детей). Кроме того, в данной работе показано, что носители генотипа -590TT, -33TT изучаемых SNP гена *IL-4* имели более тяжелое проявление болезни [151].

Значительное количество работ в зарубежной литературе уделено при вирусном бронхиолите изучению SNP гена противовоспалительного цитокина *IL-10*.

В работе A. Holster с соавторами (2018) отмечены разнонаправленные данные в зависимости от этиологии заболевания на выборке 135 детей раннего возраста с острым бронхиолитом: у детей с риновирусным бронхиолитом заболевание ассоциировалось с генотипами *IL-10* AG rs1800890 и GG rs1800896, в то же время у пациентов с РС-вирусной этиологией заболевания не обнаружено связи между какими-либо генотипами и показателями тяжести бронхиолита [172]. Хотя более ранние исследования на выборке детей первых 6 месяцев жизни, госпитализированных по поводу РС-вирусного бронхиолита, продемонстрировали достоверную связь между РС-бронхиолитом и аллелем *IL-10* -592C (ОШ 1,61; 95 % ДИ 1,10–2,35). Дети, гомозиготные по аллелю *IL-10* -592C или -592A, имели более высокий риск госпитализации по поводу бронхиолита, чем гетерозиготные носители этого полиморфизма (ОШ 1,73 против 2,55; 95 % доверительный интервал [ДИ], 1,13–2,66 против 1,21–5,39) [146].

В то же время работы Helminen M. с соавторами (2008) не выявили различий в распределении генотипов, частотах аллелей или статусе носительства аллелей *IL-10* -1082 G/A, так же как и ряда других цитокинов: *IL-18* -137 G/C, *TLR4* +896 A/G и *IFN γ* +874 T [128].

Интерес к проведению исследований SNP генов ряда противовоспалительных цитокинов объясняется и тем, что они могут быть связаны с предрасположенностью к бронхиальной астме в отдаленном катамнезе даже после перенесенного бронхиолита в раннем возрасте.

М. Корпи с соавторами (2017) в своих работах обнаружили связь полиморфизма *IL-10* *rs1800871*(-819C/T), *rs1800872* (-592C/A), *rs1800890* (-3575T/A) и *rs1800896* (-1082G/A) с повышенным риском рецидива эпизодов бронхиальной обструкции (через 6,4 года в среднем) после перенесенного бронхиолита в первые 6 месяцев жизни. В возрасте от 2 до 3 лет практически треть носителей при комбинации *IL-10* *rs1800896*, *IL-10* *rs1800871* и *IL-10* *rs1800872* AA+CT+CA (гаплотип ATA) страдали астмой по сравнению с носителями других гаплотипов ($p = 0,02$) [134]. Подобные результаты подтверждены другими исследователями [135, 150, 171].

В развитии аллергического воспаления, помимо *IL-4* и *IL-10*, ключевую роль играет *IL-13*, взаимодействуя со своими рецепторами на В-клетках и активируя синтез IgE, в связи с чем полиморфизм последнего также вызывает очевидный интерес в развитии отдаленных последствий (рецидивы бронхиальной обструкции, риск бронхиальной астмы) у детей-реконвалесцентов вирусного бронхиолита. Исследования полиморфизма генов *IL-13* у детей при РС-вирусном бронхиолите выявили, что полиморфная молекула -1112C гена *IL-13* ассоциировалась с тяжелыми формами заболевания [69]. Однако, эти тенденции не были подтверждены при исследованиях, например, для популяции детей в Корее [61].

В. Puthothu с соавторами (2006) в своей работе рассматривали вероятность ассоциации полиморфизма SNP *rs20541* и *rs1881457* гена *IL-13* с развитием тяжелых форм РС-вирусной инфекции. Однако, достоверной взаимосвязи с клиническими вариациями заболевания среди носителей различных генотипов полиморфизма гена *IL-13* установить не удалось [69].

Не менее интересна роль *IL-17* как провоспалительного цитокина, учитывая его участие в регуляции защитных реакций дыхательных путей [211]. Наиболее изученными членами семейства являются *IL-17A* и *IL-17F*.

Считается, что *IL-17A* является наиболее активным в индуцировании продукции β -дефензинов и ряда других основных компонентов врожденного иммунитета респираторного тракта, при этом гиперпродукция этого цитокина

может сопровождаться не только воспалением, но и гиперреактивностью дыхательных путей. Кроме того, экспрессия рецептора для *IL-17A* активирует продукцию адгезивной молекулы ICAM-1 фибробластами, уровень которой повышен у пациентов с бронхиальной астмой.

К настоящему времени найдено около полусотни вариантов полиморфизма одиночных нуклеотидов в генах *IL-17A* и *IL-17F*, однако, результат такой замены исследован лишь частично и чаще рассматривается в предрасположенности к ревматологической патологии. Например, в минорных аллелях *rs2275913 (G/A)* и *rs3819024 (A/G)*, вариации которых расположены в 5'-нетранслируемой области гена *IL-17A*, могут быть связаны с пониженной вероятностью развития ревматоидного артрита [161]. При ювенильном ревматоидном артрите показано, что мутация в гене *IL-17A* (в аллели *rs22759133* нуклеотид G в положении -197 находится в промоторной области гена *IL-17A* вблизи мотивов, связывающихся с двумя ядерными факторами активированных Т-клеток; этот участок нужен для экспрессии гена *IL-17A*) является достоверным маркером деструкции костной ткани [19]. Кроме того, обозначено, что одним из факторов риска развития ювенильного ревматоидного артрита является также аллель *rs763780* гена *IL-17F*, при наличии которой синтезируется белок с заменой гистидинового остатка в положении 161 на аргининовый [19]. У людей гомозиготных по данной аллели снижен риск развития бронхиальной астмы [140].

Исследование содержания в сыворотке крови *IL-17A* у лиц, перенесших РС-вирусный бронхиолит, в том числе у носителей разных геновариантов полиморфизма, может представлять интерес в связи с тем, что данный цитокин является вероятным маркером риска развития поствирусной бронхиальной астмы и гиперреактивности бронхов [27, 68, 137].

Так многолетнее проспективное исследование, проведенное в Японии, оценивало влияние полиморфизма *IL-17A* на риск развития бронхиальной астмы на выборке 125 детей и показало, что пациенты с астмой имели более высокие частоты генотипа *GA* в *rs2275913 (-197G>A)* и генотипа *TT* в *rs8193036 IL-17 (-737C>T)*, чем здоровые ($p < 0,001$) [201].

Значение полиморфизма *IL-17A rs2275913 (-197G>A)* в развитии поствирусной бронхиальной астмы у детей рассматривалось Т. Holster с соавторами (2018) в проспективном долгосрочном наблюдении после перенесенного бронхолита. Кроме бронхиальной астмы в данном исследовании отслеживалось наличие аллергического ринита у детей, перенесших бронхолит в возрасте первых 6 месяцев жизни (в выборку включались только здоровые доношенные дети). Контрольными точками исследования являлся возраст 5–7 лет и 11–13 лет. Авторами оценивались симптомы аллергического ринита, бронхиальной астмы, использование ингаляционных кортикостероидов, проводился забор биопроб для молекулярно-генетического тестирования. В результате учеными не установлено значительных различий между детьми с диким генотипом *GG* и вариантом *GA* или *AA* по тяжести бронхолита во время госпитализации или по исходам до достижения возраста 5–7 лет. В возрасте 11–13 лет дети с вариантом генотипа *GA* или *AA* значительно реже болели астмой или аллергическим ринитом, реже употребляли ингаляционные гормоны в течение последних 12 месяцев, чем дети с генотипом *GG*. Следовательно, авторы данной работы пришли к выводу, что полиморфизм *rs2275913 IL-17A (-197G>A)* снижал риск развития астмы после бронхолита в возрасте 11–13 лет и не влиял на развитие астмы у детей 5–7 лет [137].

Полиморфизмы *rs4711998* и *rs8193036* гена *IL17A* не были связаны с астмой при обследовании реконвалесцентов бронхолита в Финляндии [160]. В этой же популяции детей SNP *IL17* не показал связи с нарушением функции легких в школьном возрасте после перенесенного бронхолита в младенчестве [138, 148]. В то же время проспективное долгосрочное динамическое исследование этих же авторов представило данные о наличии ассоциации полиморфизма гена *IL17F rs763780* с развитием астмы в школьном возрасте после перенесённого вирусного бронхолита [139].

Таким образом, большинство работ по изучению SNP гена *IL17*, которые встретились в доступных нам источниках, касаются поиска возможной ассоциации с отсроченными вариантами респираторного аллергоза у детей,

перенесших в младенчестве вирусный бронхиолит, и практически отсутствуют исследования, отражающие связь данных полиморфизмов с тяжестью заболевания в остром периоде. Одно из немногих таких изысканий, выполненное коллективом авторов (Pinto L. A. и соавт., 2016), показало, что генетические вариации гена *IL-17* (*rs2275913*) наряду с *IL-8* ассоциированы с тяжестью вирусного бронхиолита у аргентинских младенцев [142] и могут стать значимыми не только для прогноза отдаленных последствий [140].

В настоящее время активно изучается структура и функция рецепторов врожденного иммунитета, в том числе *Toll-подобных рецепторов (TLR)*. *Toll-подобные рецепторы* представляют собой трансмембранные гликопротеины типа I, экспрессируемые различными иммунными клетками, такими как макрофаги, естественные клетки-киллеры и нейтрофилы, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками. Значительная часть исследований подтверждает важную роль данных рецепторов в патогенезе различных заболеваний человека [52, 157]. *Toll-подобные рецепторы* играют ключевую роль в функционировании врожденного иммунного ответа, распознавая структурно-сохраненные молекулы, полученные из патогенов как вирусного, так бактериального происхождения. *TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6* и *TLR10* представлены на клеточной мембране и распознают в основном бактериальные компоненты. Рецепторы другой подгруппы семейства *TLR (TLR3, TLR7, TLR8* и *TLR9)* специфичны к нуклеиновым кислотам бактериального и вирусного происхождения. При активации *TLR* вызывают воспалительный сигнальный каскад через цитоплазматические *TIR*-домены с участием адаптерных белков (*MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM*), и в дальнейшем приводят к индукции транскрипции различных воспалительных генов, в том числе фактора некроза опухоли, *IL-1, IL-6, IL-8* и *IL-12* и соответственно к их экспрессии, запуская провоспалительную реакцию. Подобный механизм обеспечивает своевременное выведение из организма модифицированных эндогенных молекул и поддержание антигенного гомеостаза. Однако, при гиперактивации *TLR* может развиваться чрезмерный воспалительный ответ, сопровождающийся повреждением тканей, что рассматривается как один

из основных механизмов патогенеза различных заболеваний [52]. Наиболее часто система *TLR* изучается на уровне структуры гена, подразумевающая поиск ассоциации между SNP в генах *TLR* с патологией человека, в том числе у больных при респираторных вирусных инфекциях.

В связи с тем, что белок слияния (F) РС-вируса активирует клетки через *TLR4*, многие из таковых исследований посвящены поиску ассоциаций SNP в генах *TLR4* типа с предрасположенностью и тяжестью РС-вирусной инфекции [170].

Исследование однонуклеотидных полиморфизмов *TLR4* (*Asp299Gly/rs4986790*, *Thr399Ile/rs4986791*) в группе 99 детей с тяжелой формой РС-бронхиолита проводилось G. Tal с соавторами (2004) относительно здоровых детей и здоровых взрослых. Результаты этой работы свидетельствуют, что каждая из мутаций *TLR4* отдельно или в комбинации была связана с тяжелым РС-бронхиолитом: мутации *Asp299Gly* и *Thr399Ile* преобладали со статистически значимой достоверностью среди больных по сравнению с группами контроля [70].

Другое исследование, посвященное младенцам с высоким риском инфицирования РС-вирусом (недоношенные), показало, что эти же SNP *TLR4* (*Asp299Gly* и *Thr399Ile*) тесно связаны с тяжелыми формами РС-вирусной инфекции [67, 74]. В то время, как на примере других популяций либо один, либо оба этих SNP демонстрировали незначительную связь [217] или ее полное отсутствие с тяжелой формой РС-вирусной инфекции [87].

Помимо SNP *TLR4* активно изучаются и однонуклеотидные замены в генах других *TLR*, которые демонстрируют разнонаправленные результаты для разных популяций.

Работа В. Mailaparambil и соавторов (2008) выявила слабую связь SNP *rs5743836* в промоторе *TLR9* с тяжестью течения РС-вирусной инфекции [173].

Однонуклеотидный полиморфизм генов *TLR* (*TLR1 rs5743618*, *TLR2 rs5743708*, *TLR6 rs5743810*, *TLR10 rs4129009* – подсемейство *TLR2*, *TLR3 rs3775291*, *TLR4 rs4986790*, *TLR7 rs179008*, *TLR8 rs2407992* и *TLR 9 rs187084*) исследован Е. Lauhkonen с соавторами (2016) у больных острым бронхиолитом.

Из девяти изученных *TLR* только *TLR7 rs179008* показал взаимосвязь в катамнезе с нарушением функции легких у реконвалесцентов бронхоолита, а полиморфизмы *TLR4 rs4986790* и *TLR6 rs5743810* были ассоциированы с тяжелыми формами заболевания [115].

Не менее интересна роль *TLR-6* в иммунной защите. *TLR-6* функционально взаимодействует с толл-подобным рецептором 2 (*TLR-2*), опосредуя клеточный ответ на грамположительные бактерии, микоплазмы, грибы, некоторые вирусы и простейшие, в свою очередь запуская выработку макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности IL-17, который стимулирует синтез IL-6, IL-12 и играет важную роль в поддержании воспалительного процесса [211]. Именно он активирует выработку следующего звена процесса – противовоспалительного цитокина IL-10. Последний блокирует эффект IL-17 и является мощным ингибитором цитотоксичности альвеолярных макрофагов, но за счет иммунодепрессивного влияния может приводить к длительному течению и к хронизации инфекционного процесса [38].

В исследовании D. Menendez с соавторами (2019) приведена гипотеза о том, что экспрессия *TLR8* увеличивается фактором транскрипции *p53* через однонуклеотидный полиморфизм *rs3761624* в промоторе *TLR8*. Следовательно, помещая *TLR8* в патогенетическую ось «*p53*/иммунитет», подтверждена связь *p53*-зависимого аллеля с тяжестью заболевания РС-вирусной инфекции у госпитализированных младенцев, влияя на *TLR8*-опосредованные иммунные ответы [168].

Анализ гаплотипов полиморфизма генов *TLR10* продемонстрировал слабую, но статистически значимую связь с развитием РС-вирусной инфекции. Однако, ни один SNP не идентифицирован как главный полиморфизм, способствующий этой ассоциации [173].

Мета-анализ, проведенный J. Zhou и соавторами (2016), показал, что полиморфизмы *TLR4 Asp299Gly*, *TLR4 Thr399Ile* и *CD14 C-159T* не всегда ассоциируются с генетической восприимчивостью к тяжелой инфекции,

вызванной РС-вирусом, что может быть связано с различиями связи полиморфизмов и течением инфекции в популяциях [116].

Связь полиморфизма гена *TLR5* с этиологией бронхиолита рассмотрена в работе S. Törmänen с коллегами (2018). Этиология бронхиолита, не связанная с РС-вирусом, чаще встречалась среди младенцев-носителей генотипов *CT* или *TT* полиморфизма *TLR5 rs5744174*, чем у детей с генотипом *CC* (89,7 % против 71,7 %, $p = 0,03$). Помимо связи с этиологией заболевания, данный SNP рассматривался авторами во взаимосвязи с некоторыми клиническими особенностями в остром периоде болезни и исходами в отдаленном анамнезе. Авторы данного исследования пришли к выводу, что полиморфизм *TLR5 rs5744174* не ассоциирован с потребностью в кислородной поддержке, продолжительностью пребывания в стационаре в остром периоде заболевания, а также с риском развития астмы в любом возрасте после перенесенного бронхиолита [218].

В проспективное обследование A. E. Alvarez (2018) с соавторами, посвященное роли SNP иммунорегуляторных молекул, в том числе *TLR*, включен 181 ребенок с тяжелой формой бронхиолита; группу контроля составили 536 здоровых взрослых. Интерес к данной работе обусловлен тем, что помимо SNP иммунорегуляторных молекул была изучена взаимосвязь полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS2*), некоторых хемокинов (*CCL5*), а также рецептора витамина Д (*VDR*). В результате исследования выявлена связь между SNP *rs2107538 CCL5* и бронхиолитом, вызванным РС-вирусом, а также между *rs1060826 NOS2* и бронхиолитом, вызванным риновирусом. SNP *rs4986790 TLR4*, *rs1898830 TLR2* и *rs2228570 VDR* (рецептора витамина Д) были связаны с прогрессированием бронхиолита до летального исхода. У больных вирусным бронхиолитом SNP *rs7656411 TLR2* показал взаимосвязь с продолжительностью использования кислорода; SNP *rs352162 TLR9*, *rs187084 TLR9* и *rs2280788 CCL5* – с необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии; SNP *rs1927911 TLR4*, *rs352162 TLR9* и *rs2107538 CCL5* – с потребностью в искусственной вентиляции легких [70].

В разных исследованиях рассматривается возможная ассоциация с тяжестью заболевания и отдаленными исходами других SNP иммунорегуляторных молекул, таких как хемокинов – *CCL5* [176], *CX3CR1* [206], *CCR5* [165], других цитокинов – *IL-7*, *IL-19*, *IL-20* [133] при РС-вирусной инфекции или при вирусном бронхiolите иной этиологии.

Ранее мы отмечали, что РС-вирус характеризуется гендерно-специфическим характером инфицирования: он более распространен среди мальчиков. Исследование возможных генетических факторов, лежащих в основе гендерной специфики, показало, что SNP *rs2069885* гена *IL-9* оказывает неодинаковое влияние на мальчиков и девочек: основной аллель данного SNP у мальчиков связан с более высокой восприимчивостью к тяжелым формам заболевания. Анализ гаплотипов показал, что гаплотип *TT* (включает SNP *rs1799962* и *rs2069885* гена *IL-9*) связан с максимальным риском развития бронхiolита у девочек, требующего госпитализации [153].

В таблице 3 представлены некоторые исследования, посвящённые генетическому полиморфизму иммунорегуляторных молекул и выявленных ассоциаций с развитием бронхiolита, особенностями его клиники у детей, а также формированием отдаленных исходов.

Таблица 3 – Генетический полиморфизм иммунорегуляторных молекул и ассоциация с риском развития и тяжестью вирусного бронхiolита

Год публикации	Страна	Авторы	Исследуемый полиморфизм	Результаты
2002	Корея	Choi E. H. Lee H. J. Yoo T. et al. [61]	<i>IL4 rs2243250</i>	Ассоциация с тяжелым течением РС-вирусного бронхiolита
2003	Нидерланды	Hoebee B. Rietveld E. Bont L. et al. [73]	<i>IL4R</i> <i>rs1801275</i>	Ассоциация с тяжелым течением РС-вирусного бронхiolита

Продолжение таблицы 3

Год публикации	Страна	Авторы	Исследуемый полиморфизм	Результаты
2006	Греция	Amanatidou V. Sourvinos G. Apostolakis S. et al. [206]	<i>CX3CR1</i> rs3732378	Ассоциация с развитием РС-вирусного бронхолита и необходимостью в госпитализации
2006	Германия	Puthothu B. Krueger M. Forster J. et al. [69]	<i>IL13</i> 1112 C/T (rs1800925)	Ассоциация с тяжелым течением РС-вирусного бронхолита
2006	Германия	Puthothu B. Forster J. Heinzmann A. et al. [217]	<i>CD14 -C159T</i> <i>TLR4</i> (D259G, T359I)	Полиморфизмы TLR4 ассоциированы с тяжелой РС-инфекцией
2007	Нидерланды	Janssen R. Bont L. Siezen C.L. et al. [117]	<i>IFNa-5</i> rs10757212	Ассоциация с развитием РС-вирусного бронхолита
2007	Германия	Puthothu B. Krueger M. Forster J. et al. [149]	<i>IL18</i>	Генотип -133G/C (rs360721) показал связь с тяжелой РС-вирусной инфекцией у детей
2008	Греция	Amanatidou V. Sourvinos G. Apostolakis S. et al. [165]	<i>CCL5</i> -408G/A rs2107538 -28G/C rs2280788	Ассоциация с развитием тяжелых форм РС-инфекции
2008	Германия	Mailaparambil B. Krueger M. Heinze J. et al. [173]	<i>TLR9</i> rs5743836	Ассоциация с тяжестью течения РС-инфекции
2009	Германия	Puthothu B. Bierbaum S. Kopp M. V. et al. [75]	<i>TNFA</i> rs1799964 rs1799724 rs1800629	Ассоциация с тяжелым течением бронхолита и развитием бронхиальной астмы в анамнезе

Продолжение таблицы 3

Год публикации	Страна	Авторы	Исследуемый полиморфизм	Результаты
2009	Нидерланды	Siezen C. L. Bont L. Hodemaekers H. M. et al. [118]	<i>IL1 RN</i> <i>rs315952</i> <i>IL27 rs181206</i>	Ассоциация с развитием РС-бронхиолитом у недоношенных детей
2009	Нидерланды	Siezen C. L. Bont L. Hodemaekers H. M. et al. [118]	<i>IFNa rs643070</i> <i>IFNa-R2</i> <i>rs7279064</i> <i>IFNγ rs1861493</i>	Ассоциация с развитием РС- бронхиолитом среди доношенных и недоношенных детей
2010	США	Patel J. A. Nair S. Ochoa E. E. et al. [152]	<i>IL 6-174 u</i> <i>TNFa-308</i>	Ассоциация с развитием тяжелых форм РС-инфекции
2010	Нидерланды	Schuurhof A. Bont L. Siezen C. L. [153]	<i>IL9 rs1799962 и</i> <i>rs2069885</i>	Ассоциация с развитием бронхиолита у лиц женского пола
2011	Нидерланды	Ermers M. J. Janssen R. Onland-Moret N. C. et al. [133]	<i>IL19 rs2243191</i> <i>rs2243188</i> <i>IL20 rs2981573</i> <i>IL4R rs1805015</i> <i>IL7 rs2583762</i>	Ассоциация с рецидивирующей обструкцией после инфекции нижних дыхательных путей, вызванной РС-вирусом
2012	Финляндия	Faber T. E., Schuurhof A., Vonk A. et al. [141]	<i>IL1 RL1</i> <i>rs1921622</i>	Ассоциация с развитием тяжелого бронхиолита
2014	Шанхай, Китай	Huang J. Zhang M. Zhang X. et al. [132]	<i>IFNγ rs3138557</i>	Ассоциация с развитием РС-вирусного бронхиолита, показателями вирусной нагрузки и тяжестью заболевания

Продолжение таблицы 3

Год публикации	Страна	Авторы	Исследуемый полиморфизм	Результаты
2016	Финляндия	Lauhkonen E. Koponen P. Vuononvirta J. et al. [115]	<i>TLR7 rs179008</i> <i>TLR4 rs4986790</i> <i>TLR6 rs5743810</i>	Ассоциация с тяжелым течением РС-инфекции и нарушением функции легких после бронхиолита
2017	Финляндия	Korppi M. Nuolivirta K. Lauhkonen E. et al. [134]	<i>IL-10 rs1800896</i> <i>rs1800871</i> <i>rs1800872</i> <i>rs1800890</i>	Связь с риском рецидивирующих свистящих хрипов в анамнезе после перенесённого бронхиолита в раннем возрасте
2018	Бразилия	Alvarez A. E. Marson F. A. L. Bertuzzo C. S. et al. [70]	<i>CCL5 rs2107538</i> <i>rs2280788</i>	Ассоциация с развитием РС-бронхиолита, вызванного подтипом А, необходимостью в оказании неотложной помощи и потребностью в ИВЛ
2018	Финляндия	Törmänen S. Teräsjarvi J. Lauhkonen E. et al. [218]	<i>TLR5 rs5744174</i>	Взаимосвязь с этиологией бронхиолита
2018	Бразилия	Alvarez A. E. Marson F. A. L. Bertuzzo C. S. et al. [70]	<i>TLR4 rs4986790</i> <i>rs1927911</i> <i>TLR2 rs1898830</i> <i>TLR9 rs352162</i> <i>rs187084</i>	Ассоциация с летальным исходом при бронхиолите, необходимостью в оказании неотложной помощи и ИВЛ
2018	Финляндия	Holster A. Teräsjarvi J. Lauhkonen E. et al. [137]	<i>IL-17A</i> <i>(-197G>A)</i> <i>rs2275913</i>	Ассоциация с риском развития астмы после перенесенного вирусного бронхиолита не выявлена

Окончание таблицы 3

Год публикации	Страна	Авторы	Исследуемый полиморфизм	Результаты
2018	Финляндия	Holster A. Teräsjarvi J. Lauhkonen E. et al. [137]	<i>IL-17A</i> <i>rs4711998</i> <i>rs8193036</i>	Ассоциация с риском развития астмы после перенесенного вирусного бронхолита не выявлена
2018	Финляндия	Holster A. Teräsjarvi J. Vuononvirta J. et al. [172]	<i>IL10</i> <i>AG rs1800890</i> <i>GG rs1800896</i>	Ассоциация с предрасположенностью к развитию риновирусного бронхолита
2019	Аргентина, США	Menendez D. Snipe J. Marzec J. et al. [168]	<i>TLR8 rs3761624</i>	Аллель G ассоциирована с тяжелым течением РС-инфекции
2020	Чили, Бразилия	Astudillo P. Angulo J. Pino K. et al. [91]	<i>IL28</i> <i>rs12979860</i> <i>rs8099917</i>	Ассоциация с тяжелым течением РС-вирусного бронхолита у лиц мужского пола
2021	Иран, США	Darbeheshti F. Mahdiannasser M. Uhal B. D. et al. [147]	<i>IL-18</i> <i>-137G/C</i> <i>-133 C/G</i>	Ассоциация с необходимостью в госпитализации
2021	Финляндия	Holster A. Riikonen R. Korppi M. et al. [138]	<i>IL-17F</i> <i>rs763780</i>	Ассоциация с нарушением функции легких после перенесенного вирусного бронхолита не выявлена

Как видно из представленного обзора источников литературы доступных для анализа проблема генетической предрасположенности, а также генетической вариабельности клиники острого вирусного бронхолита у детей и индивидуального формирования отдаленных исходов у реконвалесцентов данного состояния, активно разрабатывается зарубежом, при этом в России подобные исследования нам не встретились.

1.3 Заключение

Последние десятилетия ученые многих стран не теряют интереса к проблеме острого вирусного бронхиолита в детском возрасте. Последний чаще рассматривается в ассоциации с респираторно-синцитиальным вирусом, не только как самой частой его этиологической причиной, но и как фактором, вызывающим наиболее тяжелые клинические состояния.

Поиск публикаций на основе электронной базы данных PubMed по ключевым словам (дата обращения 24.04.2022): «bronchiolitis children» обозначил 6 021 результат исследования, из них за последние 5 лет – 1 716; по ключевым словам: «RSV infection» и «bronchiolitis children» – 1 855 и 418 соответственно, подтверждая заинтересованность медицинского сообщества этой темой.

Такое внимание к проблеме вирусного бронхиолита определяется его высокой распространенностью среди популяции детей раннего возраста, значительной потребностью в госпитализации с оказанием интенсивной терапии, а также частотой летальных исходов, особенно среди лиц с предикторами тяжести [190]. Не последнее значение РС-вирусу отводится и в формировании отдаленных последствий у детей, перенесших тяжелый бронхиолит: гиперреактивность бронхиального дерева, формирование эпизодов рецидивирующей бронхиальной обструкции, риск развития бронхиальной астмы [162].

Принимая во внимание отсутствие этиотропных препаратов в программах терапии РС-вирусной инфекции, социально-экономические выгоды могла бы приобрести профилактика тяжелого заболевания, прежде всего связанного с РС-вирусом в группах высокого риска. Иммунопрофилактика РС-вирусной инфекции могла бы охватывать более широкие группы детей с известными анамнестическими факторами риска развития бронхиолита, такими как недоношенность, наличие бронхолегочной дисплазии, врожденных пороков сердца, иммунодефицитных состояний, поражений нейромышечной системы. Но на настоящий момент иммунопрофилактика в нашей стране сосредоточена только на узкую когорту детей группы риска (дети в возрасте до 6 месяцев, рожденные

на 35 неделе беременности или ранее; дети в возрасте до 2 лет с гемодинамически значимыми пороками сердца и/или которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев) [33].

Экспертный анализ, проведенный в 2020 году М. S. Luna с соавторами, в очередной раз показал, что, несмотря на применение паливизумаба, общее госпитальное бремя РС-инфекции для детей раннего возраста не меняется, хотя госпитализация по поводу РС-вирусной инфекции очевидно снизилась в некоторых группах высокого риска (у детей с гемодинамическими ВПС и хроническими заболеваниями легкими), но увеличивалась или оставалась стабильной при других заболеваниях, включая детей с синдромом Дауна и рядом другой патологии, что обосновывает расширение имеющихся показаний для иммунизации [109].

Разнообразие клинических проявлений и исходов РС-вирусной инфекции, в том числе среди детей не имеющих предикторы тяжести, заставляет предположить различия в иммунном ответе на инфекцию и может определяться различной экспрессией соответствующих генов [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Решению этой задачи посвящено множество научных изысканий по всему миру [196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235]. Очевидно, что результаты генетического тестирования вместе с фенотипическими маркерами могут быть уже сегодня учтены в персонализированном прогнозе мультифакториальных заболеваний [35].

Следовательно, поиск генетических предикторов развития бронхиолита и его тяжелых форм на основе полиморфизма генов молекул иммунного ответа представляет собой чрезвычайно важную задачу с теоретической и практической позиций.

Отсутствие работ по формированию единой системы прогнозирования риска развития бронхиолита и его клинических особенностей, учитывающих совокупность известных анамнестических и возможных генетических предикторов риска, диктует необходимость в формировании исследовательской

базы по этому вопросу. Изыскания в данном направлении могут иметь важное клиническое значение, позволяя, с одной стороны, своевременно стратифицировать пациентов по риску развития осложнений вирусного бронхолита и избегать необоснованной антибактериальной терапии, с другой стороны – определять приоритетную группу среди детей с предикторами развития тяжелых форм вирусного бронхолита для первоочередной иммунопрофилактики против РС-вирусной инфекции, расширив имеющиеся на сегодня традиционные показания.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование выполнено в период с 2018 по 2021 гг. на кафедре детских инфекций Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Лабораторная часть исследования (молекулярно-генетическое тестирование биологических образцов) выполнена в лаборатории молекулярной генетики НИИ Молекулярной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита, заведующий лабораторией – канд. мед. наук С. В. Романюк).

Клинической базой для исследования явилось детское отделение воздушно-капельных инфекций и отделение реанимации Государственного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита, Забайкальский край, главный врач – канд. мед. наук С. А. Лукьянов).

Работа проводилась с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека в качестве субъекта» (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 – поправки) и правилами надлежащей клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства здравоохранения РФ № 200н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 86 от 01.11.2017).

От законного представителя каждого ребенка получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании; оформлена специально разработанная карта, в которую вносились данные анамнеза и результаты проведенных обследований.

Для достижения поставленной цели проведено одномоментное исследование, включающее сопоставление результатов, полученных при комплексном обследовании в параллельных группах. Объектом исследования явились 224 ребенка первого года жизни, которые были подразделены на группы.

Основная группа исследуемых представлена 124 детьми первого года жизни с острым вирус-индуцированным бронхиолитом (ОВБ), у 106 из которых произведен забор биологического материала для проведения молекулярно-генетического исследования.

Диагноз острого вирусного бронхиолита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов для острой респираторной вирусной инфекции (лихорадочно-интоксикационный синдром различной степени выраженности в сочетании с катаром верхних дыхательных путей) и бронхиолита [33].

На втором этапе исследования дети данной группы разделены на две подгруппы. Первая подгруппа – 34 ребенка, имеющие предикторы тяжелого течения острого вирус-индуцированного бронхиолита, вторая представлена 90 детьми без факторов риска тяжелого течения острого вирус-индуцированного бронхиолита. Каждая подгруппа в свою очередь подразделялась еще на две по критерию тяжелого/нетяжелого течения ОВБ у исследуемых.

Контрольную группу составили 100 здоровых детей в возрасте до года, не получавших пассивную иммунопрофилактику РС-вирусной инфекции и не имевших на момент исследования признаков острой респираторной вирусной инфекции, а также без указаний на перенесённый эпизод острого вирусного бронхиолита в анамнезе.

Критерии включения в основную группу:

- 1) возраст детей до 1 года;
- 2) течение острого вирус-индуцированного бронхиолита;
- 3) отсутствие конкурирующих инфекционных заболеваний;
- 4) согласие законного представителя на участие в исследовании;
- 5) отрицательные результаты ИФА теста на наличие в сыворотке крови

антител IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Критерии включения в контрольную группу:

- 1) возраст детей до 1 года;
- 2) группа здоровья I, II.

Критерии исключения из контрольной группы:

- 1) перенесённый в анамнезе или текущий острый вирус-индуцированный бронхиолит;
- 2) получение пассивной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции в предшествующий эпидемиологический сезон;
- 3) отказ законного представителя от участия в исследовании;
- 4) наличие факторов риска тяжелого течения бронхиолита.

Все исследуемые дети являлись представителями европеоидной расы, коренными жителями Забайкальского края (оценивалось три поколения, проживающих в Забайкалье), а также показывали сопоставимость по возрасту и полу в сравниваемых группах.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

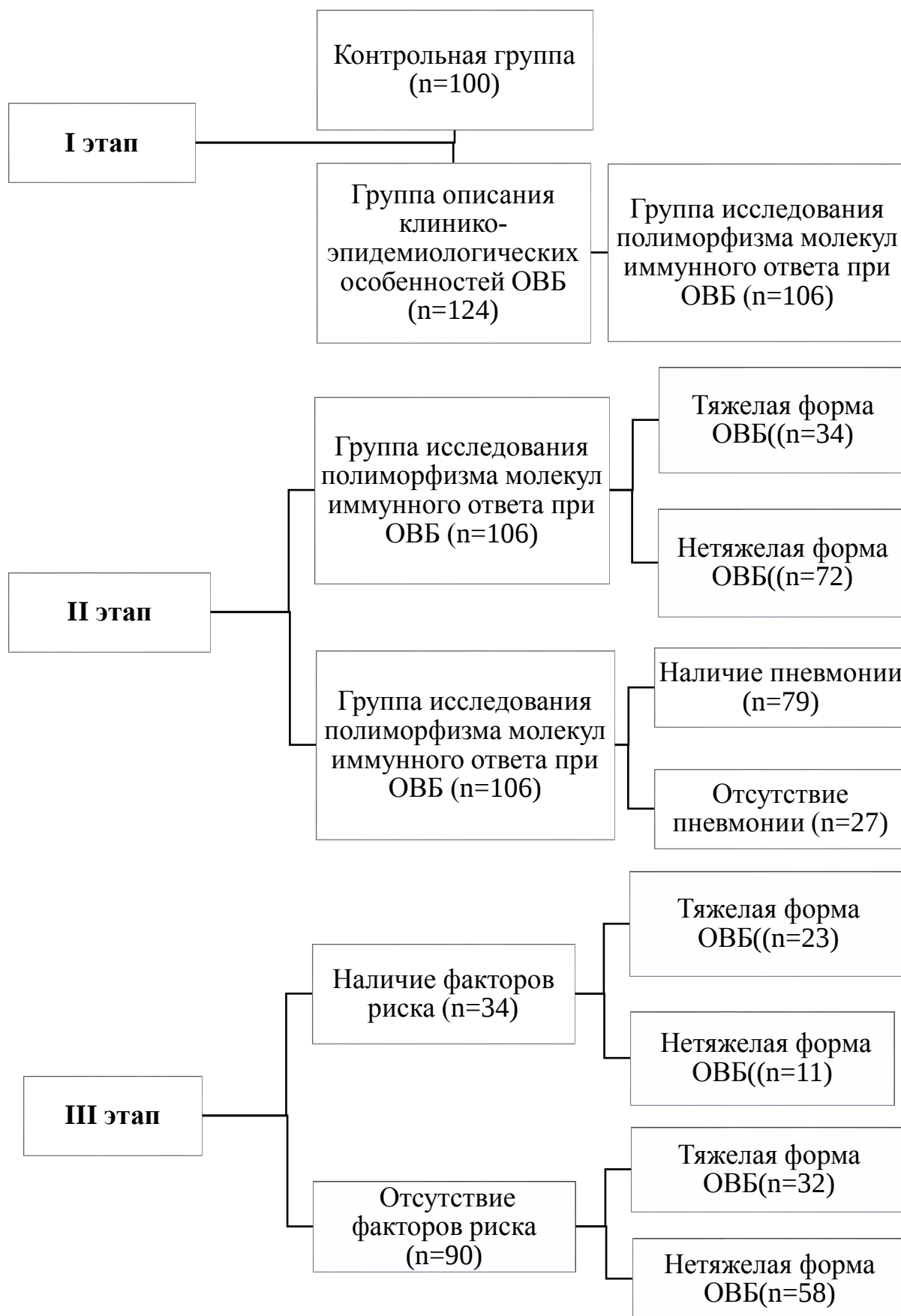


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

2.2.1 Стандартные общеклинические, лабораторные и инструментальные методы обследования

1. При *сборе анамнеза жизни* внимание уделялось сопутствующей патологии, включая врожденные пороки развития, учитывался срок гестации на момент рождения ребенка, масса тела как на момент рождения, так и на момент госпитализации. В анамнезе заболевания учитывали: последовательность появления и выраженность клинических симптомов острого бронхолита, предшествующую терапию на догоспитальном этапе и её эффективность.

2. Учет *жалоб* осуществляли в соответствии с клиническими проявлениями острого вирусного бронхолита.

3. *Общее физикальное обследование* органов дыхания, кровообращения, пищеварения, мочевыводящей системы. Определяли вес, оценивали состояние кожного покрова, видимых слизистых оболочек, выраженность дыхательной недостаточности.

4. *Лабораторное обследование*: клинический и биохимический анализ крови; ПЦР-диагностика ОРВИ в носоглоточных мазках путем детекции РНК вирусов парагриппа 1–4 типа, РС-вируса, риновирусов, метапневмовируса, бокавирусов, сезонных коронавирусов (NL63, 229E, NKU-1, OC 43), вирусов гриппа А и В, ДНК аденовирусов; культуральное исследование мазка из носо-, ротоглотки на аэробную и факультативно-анаэробную флору; детям, находящимся на лечении в ОРИТ, дополнительно проводилось исследование газового состава крови; при вероятном диагнозе «пневмония» дополнительно исследовался уровень С-реактивного белка и прокальцитонина в крови.

5. *Инструментальное исследование*: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, эхокардиографическое исследование – при наличии показаний.

Обследование детей с острым бронхиолитом проводилось в соответствии с действующим приказом Минздрава России № 1450н от 24.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях тяжелой степени тяжести» и Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхиолитом, рекомендованные профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России», 2021 [33].

2.2.2 Молекулярно-генетические методы исследования

Объектом для исследования являлась цельная венозная кровь; забор материала осуществлялся однократно в 1-2 сутки госпитализации.

Молекулярно-генетический метод исследования осуществлялся с помощью ПЦР в режиме реального времени по стандартной методике.

Определение SNP генов *IL-4* (C-589T), *IL-10* (G-1082A), *IL-10* (C-592A), *IL-10* (C-819T), *TNF- α* (G-308A), *IL-17A* (G197A), *IL-17F* (His161Arg), *TLR2-753ArgGln*, *TLR6-Ser249Pro* осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле.

2.3 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, США). При представлении результатов номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Характер распределения изучаемых признаков проводился с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания количественных параметров определялись среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) в случае нормального распределения признаков; для признаков с распределением, отличным от нормального, числовые значения представлены в виде медианы (Me), первого и третьего квартилей: Me [Q1; Q3]. Достоверность различий количественных признаков оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерия Манна – Уитни (U – при непараметрическом). Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 -квадрат Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Для всех видов анализа пороговой величиной вероятности ошибки (p) считали уровень $p < 0,05$.

Учитывая ретроспективный анализ результативных (тяжесть заболевания) и факторных признаков, оценка значимости различий показателей проводилась за счет определения отношения шансов. Статистическая значимость отношения шансов (OR) оценивалась исходя из значений 95 % доверительного интервала. Для определения силы связи между фактором риска и исходом использовался критерий V Крамера, интерпретация значений которого проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker Research». Прогностическая модель построена путем применения бинарной логистической регрессии. Для установления ценности прогностической модели использовался ROC-анализ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клинические особенности острого вирусного бронхиолита у детей с предикторами тяжести

В результате проведенного нами исследования на выборке 124 пациентов с острым вирусным бронхиолитом, получавших стационарное лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (Забайкальский край, г. Чита) в период 2018 по 2019 гг., установлено, что независимо от предикторов тяжести госпитализация больных острым вирусным бронхиолитом в Забайкальском крае характеризовалась выраженной сезонностью, приходилась на период года с октября по апрель с максимальным числом госпитализированных в феврале (26,3 %) и марте (46,5 %) [16], совпадая с сезонным распределением заболеваемости РС-вирусной инфекции в Российской Федерации [29, 50].

Нозокомиальных случаев острого вирусного бронхиолита среди анализируемой нами выборки пациентов не наблюдалось, все дети имели домашние контакты с больными острой респираторной инфекцией членами семьи. Госпитализация детей в стационар чаще приходилось на 2-3 день от манифестации заболевания ($2,7 \pm 0,9$).

Анализируемые в группах не различались по полу, а также по возрасту к моменту госпитализации (Таблица 4). Однако, масса тела при рождении детей первой группы ($2\,076,4 \pm 834,9$ г) и срок гестации к моменту рождения ($33,5 \pm 3,6$ нед.) демонстрировали статистически значимые различия от пациентов, не имеющих предикторы развития тяжелых форм вирусного бронхиолита (соответственно ($3\,188,3 \pm 470,4$ г, $p = 0,001$; ($39,02 \pm 0,9$ нед., $p = 0,0001$)).

Таблица 4 – Распределение больных острым вирусным бронхиолитом в группах по полу и возрасту

Признак	Исследуемые		p
	1 группа, n = 34	2 группа, n = 90	
Мужской пол (абс., %)	23; 67,6 %	44; 48,9 %	p = 0,095
Женский пол (абс., %)	11; 32,4 %	46; 51,1 %	
Возраст, мес., M $\pm$ SD	4,6 $\pm$ 3,4	5,1 $\pm$ 3,2	p = 0,464

Заболевание характеризовалось постепенным началом; клиническая картина болезни сопровождалась катаром верхних дыхательных путей в виде умеренных проявлений ринита/ринофарингита, которые наблюдались у большинства (82; 66,1 %). Температура тела повышалась у 64,5 % (80) больных, средние её значения составили (37,7 $\pm$ 0,3) °C. Фебрильные значения температурной реакции наблюдались лишь в 12,9 % случаев (16 детей). Аускультативная картина бронхиолита характеризовалась типичными симптомами бронхиальной обструкции (удлинение выдоха, сухие свистящие, влажные мелкопузырчатые хрипы, крепитация). Заболевание среди госпитализированных пациентов протекало в среднетяжелой (69; 55,6 %) и тяжелой (55; 44,4 %) формах.

Основной причиной острого бронхиолита оказалась моно-вирусная инфекция (84; 67,7 %), вызванная преимущественно РС-вирусом (77; 62,1 %), реже – риновирусом (4; 3,2 %), в единичных случаях – бокавирусом, метапневмовирусом, вирусом парагриппа (Рисунок 2).

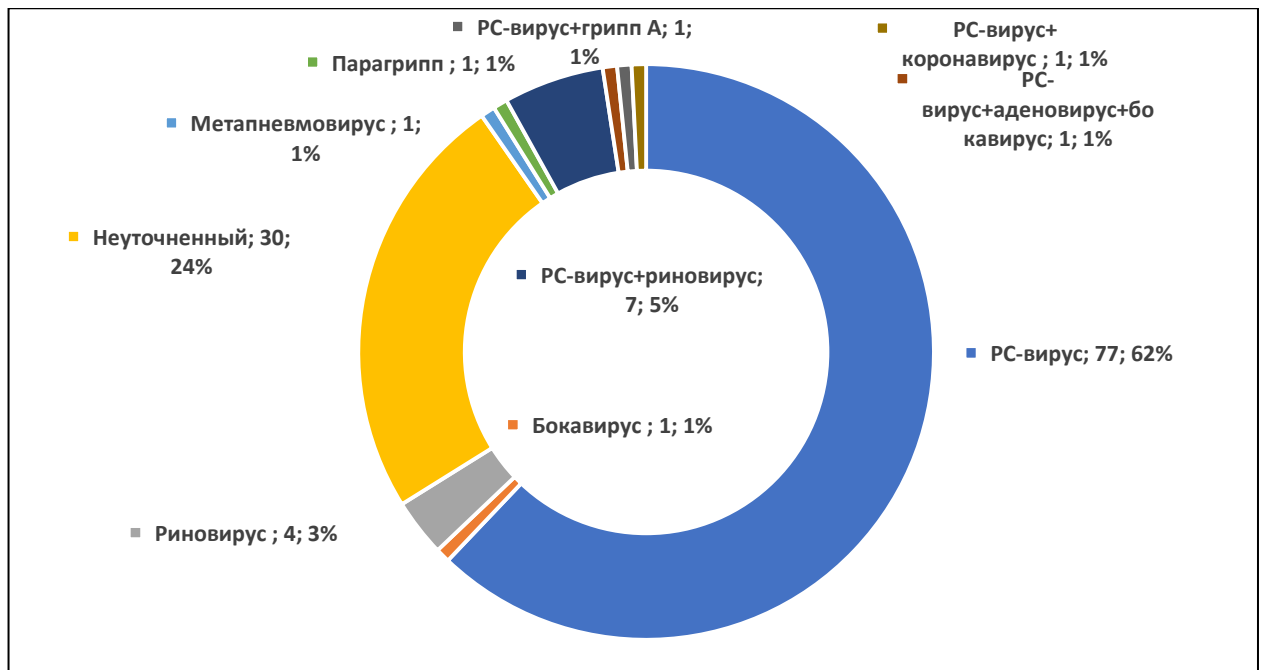


Рисунок 2 – Этиологическая структура острого бронхиолита среди детей
(абс. ч., %)

В 10 случаях (8,1 %) отмечалась вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним или несколькими из вирусов: гриппа А H1N1pdm09, риновирусом, аденовирусом, бокавирусом или сезонным коронавирусом). Полученные данные подтверждают доминирующую этиологическую роль РС-вируса в поражении нижних дыхательных у детей первого года жизни и развитии острого бронхиолита [33, 79, 86, 130, 181, 202]. В 24,2 % (30) случаев этиологическая причина острого бронхиолита не установлена [11, 13, 17].

На следующем этапе анализа среди госпитализированных пациентов определена когорта детей, имеющая предикторы развития тяжелых форм вирусного бронхиолита (34; 27,4 %) (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика предикторов развития тяжелых форм вирусного бронхоолита среди пациентов

Факторы риска	Количество (абс. ч.; %)
Изолированный ВПС	7; 20,6
Изолированная БЛД	3; 8,8
Срок гестации менее 32 нед.	5; 14,7
Вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	1; 2,9
БЛД, ВПС	1; 2,9
БЛД, вес при рождении менее 1 500 г	2; 5,9
БЛД, срок гестации менее 32 нед.	1; 2,9
БЛД, вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	4; 11,8
БЛД, ВПС, вес при рождении менее 1 500 г, срок гестации менее 32 нед.	6; 17,7
ВПС, срок гестации менее 32 нед.	2; 5,9
ВПС, срок гестации менее 32 нед., вес при рождении менее 1 500 г	2; 5,9

В 55,9 % случаев госпитализированные по поводу острого вирусного бронхоолита пациенты имели комбинацию факторов риска, увеличивающих вероятность развития тяжелой формы заболевания [10, 11, 15]. Из врожденных пороков сердечно-сосудистой системы преобладал изолированный дефект межжелудочковой перегородки (66,7 % случаев); сложные ВПС не встречались. Проявления хронической сердечной недостаточности отмечены в 2 случаях. Средний показатель давления в легочной артерии у детей при ВПС, в том числе в случае комбинации с бронхолегочной дисплазией, составил ($43 \pm 16,7$) мм вод. ст. Тяжелые формы БЛД среди детей преобладали над среднетяжелыми и легкими (53 %). Среди данной группы пациентов имелся и ряд дополнительных факторов риска развития тяжелой формы заболевания, в том числе ассоциированных с тяжелой РС-вирусной инфекцией, такие как рождение ребенка от многоплодной беременности, задержка внутриутробного развития.

Сравнивая клинические проявления заболевания в анализируемых группах выявлено, что у детей с предикторами тяжелого течения заболевания бронхоолит протекал преимущественно в тяжелых формах, обосновывая высокую

потребность госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [11, 13, 15].

Общая характеристика основных клинических проявлений острого вирусного бронхиолита у детей в зависимости от предикторов тяжести представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Клинические проявления острого вирусного бронхиолита у детей в зависимости от предикторов развития тяжелых форм [11]

Признаки	1 группа, n = 34		2 группа, n = 90		p
	абс. ч	%	абс. ч	%	
Возраст менее 3 мес.	16	47,1	38	42,2	0,778
Тяжелая форма бронхиолита	23	67,7	32	35,5	0,003
Нетяжелая форма бронхиолита	11	32,3	58	64,4	0,003
Осложненное течение заболевания	10	29,4	17	18,9	0,135
Развитие пневмонии	9	26,5	17	18,9	0,498
Развитие пневмонии, сепсиса, СПОН	1	2,9	0	—	0,611
Уровень SpO ₂ ≤ 92 % при поступлении в стационар	23	67,7	34	37,8	0,006
ЧД ≥ 60 в мин	14	41,1	13	14,4	0,003
Апноэ	8	23,5	0	—	0,0001
Наличие ДН	30	88,2	47	52,2	0,0001
ДН 1 степени	7	20,6	16	17,8	0,920
ДН 2 степени	18	52,9	29	32,2	0,05
ДН 3 степени	5	14,7	3	3,3	0,05
Потребность госпитализации в ОРИТ	23	67,7	33	36,7	0,004
Потребность в инсуффляции увлажненного кислорода	32	94,1	34	37,8	0,0001
Потребность в ИВЛ, в т. ч. СРАР в первые 6 ч госпитализации	3	20,6	0	8,9	0,028
Ателектазы на рентгенограмме органов грудной клетки	3	8,8	3	3,3	0,423
Идентификация РС-вируса	23	67,6	64	71,1	0,876
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.					

Тяжесть состояния детей в момент госпитализации в обеих группах определялась наличием дыхательной недостаточности (ДН) разной степени выраженности, проявлялась одышкой с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, тахипноэ, цианозом и снижением процентного содержания в периферической крови гемоглобина, насыщенного кислородом (сатурация кислорода, SpO_2). Наличие ДН регистрировалось чаще среди детей с предикторами развития тяжелой формы бронхиолита относительно группы сравнения ($p = 0,0001$). При этом, нетяжелые варианты дыхательной недостаточности среди госпитализированных пациентов в обеих группах выявлялись с одинаковой частотой, а статистическая разница показана между группами для ДН II и III степени: тяжелые формы дыхательной недостаточности регистрировались преимущественно в группе детей с факторами риска развития тяжелого бронхиолита ($p = 0,05$). Соответственно, такие показатели тяжести течения бронхиолита, как уровень $SpO_2 \leq 92\%$ в момент госпитализации, тахипноэ более 60 в мин регистрировались со статистической значимостью ($p = 0,006$, $p = 0,003$) у анализируемых первой группы относительно группы сравнения. Статистические значимые различия зарегистрированы между рассматриваемыми группами для средних значений тахипноэ и уровня SpO_2 , составив, соответственно, $(48,2 \pm 8,9)$ и $(40,3 \pm 9,1)$ дыхательных движений ($p = 0,0001$) и $(86,2 \pm 11,4)\%$ и $(92,8 \pm 5,6)\%$ ($p = 0,0001$). Апноэ в дебюте заболевания, как один из симптомов тяжелой формы бронхиолита, установлено для 8 пациентов первой группы, в группе сравнения данный симптом не обнаруживался ($p = 0,0001$). Такой дополнительный (инструментальный) признак тяжести бронхиолита, как наличие ателектазов на рентгенограмме органов грудной клетки, выявлялся среди больных редко, с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,423$) и не соответствовал общей частоте выявляемости данного критерия среди больных острым бронхиолитом [51], что может быть связано как с недостаточным вниманием данному симптому врачей-рентгенологов, так и с ошибочной диагностикой пневмонии.

Для объективизации состояния пациентов и оценки тяжести бронхообструктивного синдрома в педиатрической практике широко используются разнообразные клинические балльные шкалы, позволяющие определить не только потребность в госпитализации, но и объем терапии [32]. Для оценки тяжести бронхиолита у детей первых двух лет жизни чаще применяется шкала респираторных нарушений RDAI [226], основанная на учете выраженности сухих свистящих хрипов (0–6 баллов) и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания (0–9 баллов); сумма баллов RDAI более 8 соответствует тяжелой форме бронхиолита.

В нашем исследовании общее количество по шкале RDAI у больных острым бронхиолитом отличалось между группами, составив для пациентов с предикторами тяжести 9 [8; 12] баллов, для пациентов без таковых – 4 [0; 8] балла ($p = 0,0001$).

В некоторые шкалы тяжести течения бронхиолита, такие как шкала, предложенная Gorelick M. H., Singh B. S. (2001) [56], включены не только параметры, позволяющие определить тяжесть дыхательных расстройств (частота дыхательных движений, уровень SpO_2 , наличие ателектазов), но и факторы риска тяжелой формы заболевания (возраст больного, срок гестации к рождению), позволяющие рассматривать детей с предикторами тяжести как приоритетную группу для госпитализации. С учетом выбранного критерия, положенного в основу рандомизации больных в группы с вирусным бронхиолитом (наличие предикторов тяжести), закономерно, что среднее количество баллов в первой группе составило $(6,6 \pm 0,9)$ балла, во второй группе – $(4,7 \pm 0,9)$ балла ($p = 0,0001$) [11].

Частота выявляемости ДН при бронхиолите среди пациентов с предикторами тяжести его течения обосновывает и высокую потребность в кислородотерапии относительно группы сравнения. Так, практически каждому ребенку с предикторами тяжести заболевания при вирусном бронхиолите требовалась инсуффляция увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли ($p = 0,0001$). Несмотря на выявленную статистическую разницу

между группами по частоте тяжелой ДН, потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в том числе в режиме СРАР (с постоянным положительным давлением в дыхательных путях), не отличалась между пациентами с предикторами тяжести заболевания и без таковых в течение всего периода госпитализации (1-я группа – 7; 20,5 %; 2-я группа – 8; 8,9 %, $p = 0,075$). Однако, при оценке потребности в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких детей в первые часы госпитализации, отмечена статистическая разница между анализируемыми группами ($p = 0,028$): дети с предикторами тяжести требовали интенсификации метода кислородной терапии уже в первые 6 часов стационарного лечения в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности и ухудшением характеристик газового состава крови (гипоксемия, нарастание гиперкапнии).

В качестве одного из факторов риска развития тяжелой формы РС-вирусного бронхолита считается возраст пациента менее трех месяцев к началу заболевания [51]. В анализируемых нами группах больных острым вирусным бронхолитом данная возрастная когорта детей встречалась с одинаковой частотой ($p = 0,778$), не демонстрируя значимости в формировании тяжести заболевания.

Несмотря на установленную большую клиническую тяжесть инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом [182, 204], статистической значимости между группами с наличием и отсутствием факторов развития тяжелой формы заболевания в частоте обнаружения РНК РС-вируса нами не выявлено ($p = 0,876$).

Согласно современным взглядам в педиатрии, респираторные вирусы могут играть роль непосредственного возбудителя пневмонии или выступать в качестве копатогена при бактериальных пневмониях, одним из частых возбудителей при этом считается РС-вирус, выявляющийся в 2,4–39,4 % случаев внебольничной пневмонии у детей раннего возраста [194]. В общей выборке анализируемых нами пациентов частота развития пневмонии составила 20,9 %, при этом встречаемость

пневмонии при бронхиолите у детей, независимо от факторов риска развития тяжелой формы заболевания, не различалась в группах ($p = 0,135$).

Результаты лабораторных исследований, такие как уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, показатели нейтрофилов, лейкоцитов и СОЭ, рассматриваемые как ранние маркеры бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях, не отличались между группами исследуемых и часто соответствовали возрастным нормам (Таблица 7).

Таблица 7 – Лабораторные маркеры бактериальной инфекции при остром вирусном бронхиолите у детей в зависимости от предикторов тяжести, $Me \pm SD$

Показатель	Больные с вирусным бронхиолитом		p
	1 группа, n = 34	2 группа, n = 90	
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$10,6 \pm 3,4$	$10,8 \pm 3,8$	0,789
Нейтрофилы, %	$42,8 \pm 14,2$	$41,8 \pm 15$	0,738
СОЭ, мм/ч	$11,6 \pm 8$	$9,6 \pm 5,7$	0,123
С-реактивный белок, мг/мл	$5,6 \pm 2,8$	$6,5 \pm 5,6$	0,373
Прокальцитонин, нг/мл	$0,5 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,4$	0,268

В настоящее время в педиатрии сформировалась концепция модифицирующих факторов, оказывающих влияние на течение и исход инфекционных заболеваний, в том числе вызванных РС-вирусом [42]. Считается, что риск развития тяжелой формы РС-вирусной инфекции особенно высок среди недоношенных детей, детей с хроническими заболеваниями лёгких, патологией сердечно-сосудистой системы, а также с иммунодефицитами [42, 51, 99, 100, 179, 190, 202]. Хотя, помимо основных предикторов тяжести бронхиолита, в том числе вызванных РС-вирусом, существуют и дополнительные (эндогенные) факторы риска тяжелых форм РС-вирусной инфекции, такие как возраст менее трех месяцев, задержка внутриутробного развития плода, многоплодная беременность, масса тела менее 5 кг, синдром Дауна, рождение за 6 месяцев до начала сезона РС-вирусной инфекции [51].

Проведенный нами анализ подтвердил важность учета предикторов тяжести бронхиолита среди детей раннего возраста в связи со значительным риском развития в данной когорте пациентов тяжелых форм заболевания, высокой потребностью госпитализации в отделение реанимации, развитием выраженной дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, подтверждая данные многочисленных исследований [42, 51, 99, 100, 179, 190, 202].

Вместе с тем, частота формирования тяжелой формы бронхиолита среди детей без традиционных предикторов тяжести заболевания (по нашему наблюдению – каждый третий ребенок) позволяет предположить генетически детерминированную вариабельность иммунного ответа, обуславливающую клинический полиморфизм проявлений РС-вирусной инфекции у детей без фоновой патологии. Этот факт может обосновывать поиск новых, в том числе генетических, маркеров в формировании тяжелых форм вирусного бронхиолита у детей [11].

Таким образом, у детей с предикторами развития тяжелого заболевания, вирусный бронхиолит в 67,7 % протекает в тяжелой форме, а в 32,3 % случаев формируются нетяжелые варианты болезни. Независимо от наличия факторов риска, тяжесть течения бронхиолита определяет выраженность дыхательной недостаточности с максимальной частой регистрацией тяжелых её форм среди детей с предикторами тяжести, обуславливая потребность в госпитализации в ОРИТ, кислородной поддержке, вентиляции легких в первые 6 часов стационарного лечения.

Дети при наличии факторов риска развития тяжелого бронхиолита чаще требуют госпитализации в отделение реанимации, кислородной терапии в случае развития заболевания, независимо от этиологического фактора бронхиолита. Каждый третий ребенок без эндогенных предикторов развития тяжелой формы вирусного бронхиолита развивает тяжелую форму заболевания.

3.2 Роль генетического полиморфизма некоторых иммунорегуляторных молекул в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита

Несмотря на данные множества исследований, подтверждающие роль ряда предикторов в развитии тяжелой формы бронхиолита, в том числе вызванного РС-вирусом, они не могут объяснить наблюдающуюся вариабельность тяжести и клинических проявлений острого вирусного бронхиолита среди детей, не имеющих таковых маркеров. Как показал наш предыдущий этап исследования, каждый третий ребенок без «привычных» маркеров тяжести развивал клинически тяжёлую форму острого вирусного бронхиолита. В связи с этим, интерес представлял поиск возможностей для расширения перечня уже хорошо известных предикторов тяжести.

Принимая во внимание, что вариабельность тяжести и клинических проявлений инфекционного процесса зависит от индивидуальных, в том числе генетических, особенностей иммунного реагирования на патоген, дальнейшей задачей нашей работы явилось изучение SNP отдельных иммунорегуляторных молекул и их возможное влияние на риск развития острого вирусного бронхиолита.

В результате молекулярно-генетического исследования определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов, как в группе больных острым вирус-индуцированным бронхиолитом, так и среди здоровых обследуемых, преимущественная часть из которых не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга [14].

Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в группе больных продемонстрировала распространенность генотипа AA полиморфизма гена *TNF- α G308A* ($p < 0,06$), однако, с учетом того, что и для группы контроля встречаемость этого генотипа составила всего 1 %, то данный полиморфизм использовался в дальнейшем в работе с применением общей или аддитивной модели наследования, что допустимо, так как может быть объяснено случайными факторами (один из 20 протестированных маркеров может дать значение уровня

значимости менее 0,05 при отсутствии иных ошибок – ошибки генотипирования и гетерогенность выборки, что в нашем исследовании исключено: выборка однородная, исследования проводились в одной лаборатории одним научным сотрудником) (<https://calc.pcr24.ru>). Отклонение от равновесия Харди – Вайнберга для группы больных и контроля наблюдалось для полиморфизма гена *TLR-2 Arg753Gln* ($p = 1$), в дальнейшем хоть данный SNP и включался в последующие этапы исследования, но ни в одном из них не показал своей статистической значимости.

Для выявления возможной ассоциации изучаемого генетического полиморфизма с заболеванием проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера с шансом развития острого вирусного бронхолита (Таблица 8).

Таблица 8 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым бронхолитом и группы контроля [14]

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхиолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95 % ДИ
IL-4 C589T					
CC	30 (28,3 %)	34 (34 %)	1,69	0,43	0,77; 0,42–1,38
CT	68 (64,2 %)	62 (62 %)			1,10; 0,62–1,93
TT	8 (7,3 %)	4 (4 %)			1,96; 0,57–6,72
C	128 (60,4 %)	130 (65 %)	0,94	0,33	0,82; 0,55–1,22
T	84 (39,6 %)	7 (35 %)			1,22; 0,82–1,82
IL-10 G1082A					
GG	42 (39,6 %)	40 (40 %)	0,58	0,75	0,98; 0,56–1,72
GA	60 (56,6 %)	58 (58 %)			0,94; 0,54–1,64
AA	4 (3,8 %)	2 (2 %)			1,92; 0,34–10,73
G	144 (67,9 %)	138 (69 %)	0,06	0,81	0,95; 0,63–1,44
A	68 (32,1 %)	62 (31 %)			1,05; 0,69–1,59

Продолжение таблицы 8

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхиолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95 % ДИ
IL-10 C592A					
CC	41 (38,7 %)	24 (24 %)	16,13	0,0003	2,00; 1,09–3,65
CA	62 (58,5 %)	57 (57 %)			1,06; 0,61–1,85
AA	3 (2,8 %)	19 (19 %)			0,12; 0,04–0,43
C	144 (67,9 %)	105 (52,5 %)	10,24	0,001	1,92; 1,28–2,86
A	68 (32,1 %)	95 (47,5 %)			0,52; 0,35–0,78
IL-10 C819T					
CC	39 (36,8 %)	26 (26 %)	9,41	0,009	1,66; 0,91–3,01
CT	51 (48,1 %)	68 (68 %)			0,44; 0,25–0,77
TT	16 (15,1 %)	6 (6 %)			2,79; 1,04–7,43
C	129 (60,8 %)	120 (60 %)	0,03	0,86	1,04; 0,70–1,54
T	83 (39,2 %)	80 (40 %)			0,97; 0,65–1,43
TNF- α G308A					
GG	70 (66 %)	31 (31 %)	25,75	0,000003	4,33; 2,41–7,76
GA	36 (34 %)	68 (68 %)			0,24; 0,14–0,43
AA	0	1 (1 %)			0,31; 0,01–7,73
G	176 (83 %)	130 (65 %)	17,49	0,00003	2,63; 1,66–4,18
A	36 (17 %)	70 (35 %)			0,38; 0,24–0,60
IL-17 A G197A					
GG	42 (39,6 %)	25 (25 %)	13,35	0,001	1,97; 1,08–3,58
GA	50 (47,2 %)	71 (71 %)			0,36; 0,20–0,65
AA	14 (13,2 %)	4 (4 %)			3,65; 1,16–11,50
G	134 (63,2 %)	121 (60,5 %)	0,32	0,57	1,12; 0,75–1,67
A	78 (36,8 %)	79 (39,5 %)			0,89; 0,60–1,33
IL-17 F His161Arg					
His His	74 (69,9 %)	42 (42 %)	16,18	0,0003	3,19; 1,80–5,67
His Arg	31 (29,2 %)	56 (56 %)			0,32; 0,18–0,58
Arg Arg	1 (0,9)	2 (2 %)			0,47; 0,04–5,23

Окончание таблицы 8

Генотипы и аллели исследуемого SNP, абс. (%)	Острый вирусный бронхиолит, n = 106	Контрольная группа, n = 100	χ^2	p	Отношение шансов; 95 % ДИ
<i>His</i>	179 (84,4 %)	140 (70 %)	12,27	0,0005	2,32; 1,44–3,75
<i>Arg</i>	33 (15,6 %)	60 (30 %)			0,43; 0,27–0,69
TLR-2 Arg753Gln					
<i>Arg Arg</i>	97 (91,5 %)	94 (94 %)	0,47	0,79	0,69; 0,24–2,01
<i>Arg Gln</i>	9 (8,5 %)	6 (6 %)			1,45; 0,50–4,24
<i>Gln Gln</i>	0	0			0,94; 0,02–48,01
<i>Arg</i>	203 (95,8 %)	194 (97 %)	0,45	0,5	0,70; 0,24–2,00
<i>Gln</i>	9 (4,2 %)	6 (3 %)			1,43; 0,50–4,10
TLR-6 Ser753Pro					
<i>Ser Ser</i>	10 (9,4 %)	2 (2 %)	15,30	0,0005	5,10; 1,09–23,91
<i>Ser Pro</i>	51 (48,1 %)	30 (30 %)			2,16; 1,22–3,84
<i>Pro Pro</i>	45 (42,5 %)	68 (68 %)			0,35; 0,20–0,61
<i>Ser</i>	71 (33,5 %)	34 (17 %)	14,74	0,0001	2,46; 1,54–3,92
<i>Pro</i>	141 (66,5 %)	166 (83 %)			0,41; 0,26–0,65
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.					

Статистически значимые различия частот аллелей и генотипов в группе больных по сравнению с контролем показали шесть из девяти изучаемых нами SNP: *IL-10-592 C>A*, *IL-10-819C>T*, *IL-17A-197G>A*, *IL-17F-161His>Arg*, *TLR-6 249Ser>Pro*, *TNF- α G308A*.

В ходе проведенного молекулярно-генетического исследования выявлено, что среди пациентов в группе больных острым вирусным бронхиолитом на 61,25 % чаще обнаруживался генотип *CC* гена *IL10-592C>A* и на 29,3 % аллель *C* по сравнению с контрольной группой ($p = 0,003$; $p = 0,001$ соответственно). При этом, шанс развития острого вирусного бронхиолита повышается в два раза у носителей гомозиготного генотипа *CC* гена *IL10-592C>A* ($OR = 2,00 [1,09–3,65]$).

Встречаемость среди больных острым вирусным бронхиолитом носителей гомозиготного генотипа *CC SNP IL10-819C>T* была выше на 41,5 %, а носителей

мутантного генотипа *TT* – на 151 %, демонстрируя статистически значимые различия относительно контроля ($p = 0,009$). Шанс развития острого вирусного бронхолита повышается более чем в 2,7 раза у носителей мутантного генотипа *TT SNP IL10-819C>T* ($OR = 2,79 [1,04–7,43]$). Аналогичный риск развития заболевания имеют носители гомозиготного генотипа *CC SNP IL10-819C>T* ($OR = 1,66 [0,91–3,01]$). В то же время носительство гетерозиготного варианта *CT SNP IL10-819C>T* можно расценивать как протекторный генотип, ассоциированный с крайне низкой вероятностью развития заболевания ($OR = 0,44 [0,25–0,77]$).

Выявляемость гомозиготного генотипа *GG* полиморфизма гена *TNF- α G308A* в группе больных бронхолитом на 112,9 % превышала таковую здоровых резидентов ($p = 0,000003$). Аналогично этому, и распространенность *G*-аллели отмечалась выше среди больных, нежели у группы контроля на 27,7 % ($p = 0,000003$). Носители как данного генотипа, так и *G*-аллели имели повышенный шанс развития заболевания в 4,33 и 2,63 раза соответственно (для генотипа *GG* полиморфизма гена *TNF- α G308A* – $OR = 4,33 [2,41–7,76]$, для *G*-аллели $OR = 2,63 [1,66–4,18]$). Гетерозиготный генотип *TNF- α G308A* встречался чаще в группе контроля и может быть расценен как протективный генотип, связанный с низким шансом развития заболевания ($OR = 0,24 [0,14–0,43]$).

В группе больных вирусным бронхолитом регистрация гомозиготного генотипа *GG IL-17A-197G>A* на 58,4 % превышала таковую группы контроля, показывая статистические различия между сравниваемыми показателями ($p = 0,001$). Обращало внимание значительной разницы частоты обнаружения между рассматриваемыми группами мутантного генотипа *AA* полиморфизма гена *IL-17A-197G>A*. Последний встречался в группе больных вирусным бронхолитом на 320 % чаще здоровой популяции, увеличивая риск развития бронхолита более чем в три раза ($OR = 3,65 [1,16–11,50]$).

Обнаружение гомозиготного генотипа полиморфизма гена *IL-17F-161His>Arg* на 66,4 % превышало среди больных бронхолитом

относительно здоровых детей ($p = 0,0003$). *His*-аллель на 20,6 % чаще регистрировалась также в группе пациентов по сравнению с контролем ($p = 0,0005$), увеличивая шанс развития заболевания в 2,3 раза у носителей *His*-аллели. Носительство гомозиготного генотипа *HisHis* гена *IL-17F-161His>Arg* связано с шансом развития острого вирусного бронхолита ($OR = 3,19 [1,80-5,67]$).

У детей сравниваемых групп (контроль, клиническая группа) выявлены статистически значимые отличия в распространенности всех искомым генотипов гена *TLR-6 249Ser>Pro*: генотип *SerSer* встречался среди больных на 370 % чаще группы сравнения ($p = 0,0005$), увеличивая шанс развития бронхолита в 5,1 раза ($OR = 5,1 [1,54-3,92]$). Аллель *Ser* на 51,1 % также преобладала среди больных вирусным бронхолитом ($p = 0,0001$), шанс развития заболевания при этом у носителей *Ser*-аллели составляет 2,46 ($OR = 2,46 [1,54-3,92]$). Мутантный генотип в контрольной группе, вероятно, имеет протективное значение в предрасположенности к болезни ($OR = 0,35 [0,20-0,61]$).

Таким образом, при остром вирусном бронхолите у детей, относительно контроля, чаще обнаруживались на 61,3 % генотип *CC* и на 29,3 % аллель *C* гена *IL10-592C>A*; на 41,5 % генотип *CC* и на 151 % генотип *TT* гена *IL10-819C>T*; на 112,9 % генотип *GG* и на 27,7 % *G*-аллель полиморфизма гена *TNF-α G308A*; на 58,4 % генотип *GG* и на 320 % мутантный генотип *IL-17A-197G>A*; на 66,4 % генотип *HisHis* и на 20,6 % *His*-аллель гена *IL-17F-161His>Arg*; на 370 % генотип *SerSer* и на 97 % *Ser*-аллель гена *TLR-6 249Ser>Pro*. При этом шанс развития острого вирусного бронхолита повышался в 2 раза у носителей генотипа *CC* гена *IL10-592C>A*, носителей мутантного генотипа *IL10-819C>T* в 2,8 раза, при носительстве генотипа *CC* гена *IL10-819C>T* в 1,7 раза, у лиц-носителей генотипа *GG* полиморфизма гена *TNF-α G308A* более чем в 4 раза, а при носительстве *G*-аллели этого же SNP более чем в два раза, у детей-носителей мутантного генотипа *IL-17A-197G>A* в 3,6 раза, в случае носительства генотипа *HisHis* гена *IL-17F-161His>Arg* в 3,2 раза, генотипа *SerSer* гена *TLR-6 249Ser>Pro* – в 5 раз, а в случае носительства *Ser*-аллели этого же SNP в 2,5 раза.

Итак, данный этап исследования подтвердил важность изучения генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в миграции клеток и механизмах регуляции межклеточных взаимодействий. Полученные результаты позволят расширить представления об индивидуальной предрасположенности к заболеванию, установить генетические маркеры variability его клинических проявлений, что позволит в конечном итоге индивидуализировать показания для госпитализации, осуществлять прицельный мониторинг за детьми-носителями определенных SNP на этапе стационарного лечения, а также, возможно, определять персональную стратегию профилактики РС-вирусной инфекции, как самой частой этиологической причины тяжелого бронхиолита [14].

3.3 Прогнозирование развития тяжелых форм вирусного бронхиолита и осложнений у детей при остром вирусном бронхиолите

Под прогнозированием принято понимать процесс предсказания будущего, основанного на некоторых данных из прошлого, то есть изучается развитие интересующего явления во времени. Тем не менее, в медицинской практике часто рассматриваются и другие варианты прогноза: прогнозируется диагноз, изменение одного фактора под действием другого, диагностическая ценность нового теста и прочее, что определило развитие самостоятельного направления – прогнозирование в медицине [34].

Прогнозирование представляет собой сложную область клинической медицины, однако, современные методы прогнозирования в медицине, основанные на математическом анализе данных (математическое моделирование) и реализуемые с помощью ЭВМ, могут существенно упрощать данный процесс и делать его доступным для клинической практики.

Особое внимание в нашем исследовании мы уделили возможности прогнозирования развития тяжелых форм вирусного бронхиолита и осложнений в виде вирусно-бактериальной пневмонии при данном заболевании у детей на

основе учета не только изученных генетических маркеров – SNP-полиморфизмов молекул иммунного ответа, но и оценки традиционных факторов риска.

3.3.1 Прогнозирование развития тяжелых форм вирусного бронхолита у детей

На данном этапе исследования нашей целью явилось изучение полиморфизма генов иммунорегуляторных молекул в качестве факторов риска развития тяжелой формы бронхолита, а также разработка прогностической модели, учитывающей немодифицируемые факторы риска, в том числе молекулярные критерии в виде SNP генов молекул иммунного ответа.

Для этого все пациенты с вирусным бронхолитом по клиническому критерию «тяжесть заболевания» распределены в две группы: основную группу составили 34 ребенка с тяжелой формой бронхолита; группа сравнения представлена 72 детьми с нетяжелыми вариантами течения заболевания (бронхолит без признаков дыхательной недостаточности; наличие компенсированной формой ДН; отсутствие апноэ, количество баллов по шкале RDAI менее 8).

Исследуемые в группах не различались по полу, при этом статистические значимые различия выявлены по возрасту пациентов, подтверждая факт частого развития тяжелой формы бронхолита у детей меньшего возраста (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных острым вирусным бронхолитом по тяжести заболевания, полу и возрасту

Признак	Исследуемые группы		Статистическая разница между группами, p
	тяжелая форма бронхиолита, n = 34	нетяжелая форма бронхиолита, n = 72	
Мужской пол (абс., %)	23; 67,6 %	37; 51,4 %	p = 0,172
Женский пол (абс., %)	11; 32,4 %	35; 48,6 %	
Возраст, мес., Me [Q ₁ ; Q ₃]	4,0 [1,8; 5,9]	8,0 [3,8; 9,2]	p = 0,0001

В качестве поиска прогностических критериев развития тяжелого вирусного бронхолита в исследуемых группах оценивалось 47 анамнестических (в том числе пол и возраст), клинических, лабораторных и молекулярно-генетических параметров (SNP генов *IL-4 (C-589T)*, *IL-10 (G-1082A)*, *IL-10 (C-592A)*, *IL-10 (C-819T)*, *TNF- α (G-308A)*, *IL-17A (G197A)*, *IL-17F (His161Arg)*, *TLR2-753ArgGln*, *TLR6-Ser249Pro*).

В ходе первичного анализа статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения установлены по следующим параметрам: длительность нахождения в стационаре, в том числе отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), уровню палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, показателю насыщения кислородом гемоглобина периферической крови (SpO₂), наличие моноинфекции РС-вирусом, ВПС, БЛД, масса тела при рождении менее 1 500 г, проявления дыхательной недостаточности любой степени тяжести, необходимость пребывания в ОРИТ, потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких, а также наличие осложнений заболевания в виде пневмонии (Таблица 10) [10, 12].

Таблица 10 – Характеристика количественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом [12]

Показатели	Исследуемые группы		U	p
	тяжелые формы бронхиолита, n = 34	нетяжелые формы бронхиолита, n = 72		
Количество проведенных койко-дней в стационаре	13,0 [12,9; 16,3]	10,0 [8,8; 15,2]	456,0	0,001
Количество койко-дней в ОРИТ	8,0 [7,4; 10,8]	6,0 [0,7; 10,0]	48,5	0,001
Срок гестации к рождению, нед.	37,5 [34,7; 36,9]	39,0 [35,5; 41,2]	829,5	0,001
Вес при рождении, г	2 253,5 [2 231,3; 2 679,8]	2 700,0 [1 160,5; 4 052,9]	796,0	0,004
Вес в момент госпитализации, г	4 400,0 [3 385,7; 5 424,9]	8 900,0 [5 020,7; 11 091,3]	702,0	0,001
Температура тела, °C	37,6 [37,5; 37,9]	37,8 [37,3; 38,3]	1 221,0	0,98
ЧДД, в мин	50,0 [47,9; 52,1]	40,0 [39,2; 43,5]	287,0	0,001
ЧСС, в мин	146,0 [144,8; 153,9]	138,0 [127,9; 152,1]	609,0	0,001
SpO ₂ , %	85,0 [79,9; 85,0]	91,9 [87,7; 97,8]	139,0	0,01
Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	9,8 [9,4; 10,7]	8,0 [6,4; 9,4]	1 157,0	0,65
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0 [0,8; 1,6]	0,0 [0,0; 0,9]	900,0	0,009
Сегментоядерные нейтрофилы, %	48,5 [45,7; 53,0]	45,0 [25,1; 54,2]	794,0	0,004
СОЭ, мм/ч	8,0 [7,2; 9,9]	8,0 [3,2; 13,4]	1 180,5	0,77
С-реактивный белок, мг/л	10,0 [6,6; 10,0]	13,0 [1,6; 14,6]	935,0	0,04
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0,4; 1,3]	0,5 [0,6; 2,7]	838,5	0,36
pH	7,40 [7,37; 7,41]	7,4 [7,38; 7,46]	50,0	0,43
pCO ₂ , мм рт. ст.	44,5 [44,5; 51,9]	42,0 [31,6; 44,4]	39,0	0,19
pO ₂ , мм рт. ст.	57,0 [56,0; 66,6]	71,0 [48,8; 105,2]	49,0	0,41
Лактат, ммоль/л	1,7 [1,6; 2,2]	1,2 [1,0; 1,3]	23,0	0,2
K ⁺ , ммоль/л	5,2 [5,1; 5,4]	4,5 [3,9; 5,8]	65,5	0,98
Na ²⁺ , ммоль/л	140,0 [138,0; 140,0]	142,0 [139,1; 145,6]	38,0	0,17
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.				

Таблица 11 – Характеристика качественных показателей у больных острым вирусным бронхитом [12]

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	
	тяжелые формы бронхита, n = 34	нетяжелые формы бронхита, n = 72	χ^2	p
Обнаружение РНК РС-вируса (моно-инфекция)	85,3 % (29/34)	63,9 % (49/72)	5,114	0,024
Наличие пневмонии	50,0 % (17/34)	25,0 % (18/72)	6,526	0,011
ВПС	26,5 % (9/34)	6,9 % (5/72)	7,681	0,006
БЛД	29,4 % (10/34)	2,8 % (2/72)	16,319	0,001
Срок гестации менее 35 недель к рождению	32,4 % (11/34)	9,7 % (7/72)	8,810	0,003
Вес при рождении менее 1 500 г	23,5 % (8/34)	4,2 % (3/72)	9,310	0,002
Ребенок из двойни	0,0 % (0/34)	4,2 % (3/72)	1,452	0,227
Наличие дыхательной недостаточности (ДН)	100,0 % (34/34)	34,7 % (25/72)	39,875	0,001
ДН 1 степени	8,8 % (3/34)	30,6 % (22/72)	6,052	0,014
ДН 2 степени	64,7 % (22/34)	4,2 % (3/72)	46,964	0,001
ДН 3 степени	36,5 % (9/34)	0,0 % (0/72)	20,827	0,001
Необходимость пребывания в ОРИТ	100,0 % (34/34)	5,6 % (4/72)	89,573	0,001
Потребность в ИВЛ	32,4 % (11/34)	0,0 % (0/72)	25,991	0,001
Потребность в неинвазивной ИВЛ	100,0 % (34/34)	6,9 % (5/72)	85,993	0,001
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.				

Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма генов цитокинов и толл-рецепторов (*TLR*) с развитием тяжелых форм острого бронхита проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании риска развития заболевания.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что из всех исследуемых полиморфизмов генов цитокинов и *TLR* статистически значимые различия между группами установлены только для SNP гена *IL10-592C>A*. При

тяжелых формах бронхиолита у детей чаще регистрировался генотип *СС* полиморфизма *IL10-592C>A*, а мутантный генотип (*АА*) выявлялся исключительно в этой группе больных, увеличивая риск развития тяжелого заболевания в 16 раз (ОШ = 16,11; 95 % ДИ 0,81–121,22, $p = 0,02$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхиолитом [12]

Ген	SNP	Генотип, абс. (%)	Исследуемые группы		Статистическая значимость, df = 2	
			тяжелые формы бронхиолита, n = 34	нетяжелые формы бронхиолита, n = 72	χ^2	P
<i>IL-4</i>	<i>589C>T</i>	<i>CC</i>	29,4 % (10/34)	27,8 % (20/72)	0,208	0,901
		<i>CT</i>	64,7 % (22/34)	63,9 % (46/72)		
		<i>TT</i>	5,9 % (2/34)	8,3 % (6/72)		
<i>IL-10</i>	<i>1082G>A</i>	<i>GG</i>	32,4 % (11/34)	43,1 % (31/72)	1,493	0,474
		<i>GA</i>	61,8 % (21/34)	54,2 % (39/72)		
		<i>AA</i>	5,9 % (2/34)	2,8 % (2/72)		
	<i>592C>A</i>	<i>CC</i>	44,1 % (15/34)	36,1 % (26/72)	7,854	0,020
		<i>CA</i>	47,1 % (16/34)	63,9 % (46/72)		
		<i>AA</i>	8,8 % (3/34)	0,0 % (0/72)		
	<i>819C>T</i>	<i>CC</i>	39,4 % (10/34)	40,3 % (29/72)	1,779	0,411
		<i>CT</i>	50,0 % (17/34)	47,2 % (34/72)		
		<i>TT</i>	20,6 % (7/34)	12,5 % (9/72)		
<i>TNF-α</i>	<i>308G>A</i>	<i>GG</i>	55,9 % (19/34)	70,8 % (51/72)	2,302	0,129
		<i>GA</i>	44,1 % (15/34)	29,2 % (21/72)		
		<i>AA</i>	0,0 % (0/34)	0,0 % (0/72)		
<i>IL-17A</i>	<i>197G>A</i>	<i>GG</i>	44,1 % (15/34)	37,5 % (27/72)	0,984	0,611
		<i>GA</i>	47,1 % (16/34)	47,2 % (34/72)		
		<i>AA</i>	8,8 % (3/34)	15,3 % (11/72)		

Продолжение таблицы 12

Ген	SNP	Генотип, абс. (%)	Исследуемые группы		Статистическая значимость, df = 2	
			тяжелые формы бронхиолита, n = 34	нетяжелые формы бронхиолита, n = 72	χ^2	P
IL-17F	161 His>Arg	HisHis	64,7 % (22/34)	72,2 % (52/72)	1,285	0,526
		HisArg	35,3 % (12/34)	26,4 % (19/72)		
		ArgArg	0,0 % (0/34)	1,4 % (1/72)		
TLR-2	753 Arg>Gln	ArgArg	85,3 % (29/34)	94,4 % (68/72)	2,489	0,115
		ArgGln	14,7 % (5/34)	5,6 % (4/72)		
		GlnGln	0,0 % (0/34)	0,0 % (0/72)		
TLR-6	249 Ser>Pro	SerSer	11,8 % (4/34)	9,7 % (7/72)	2,887	0,236
		SerPro	35,3 % (12/34)	52,8 % (38/72)		
		ProPro	52,9 % (18/34)	37,5 % (27/72)		
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.						

Принимая во внимание то, что в ходе первичного анализа статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения установлены по следующим анамнестическим параметрам (наличие ВПС, БЛД, масса тела при рождении менее 1 500 г, генотип *AA* полиморфизма *IL10-592C>A*), именно эти критерии нами предложены в прогностическую модель развития тяжелого вирусного бронхиолита. Такие параметры, как длительность нахождения в стационаре, в том числе в ОРИТ, показатель SpO_2 , проявления дыхательной недостаточности любой степени тяжести, необходимость пребывания в ОРИТ, потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких, а также наличие осложнений заболевания в виде пневмонии, тоже продемонстрировавшие статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, характеризуют уже свершившееся событие (тяжелые формы бронхиолита) и в прогностическую модель не включались.

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития тяжелого течения острого вирусного бронхолита (SB):

$$SB = \frac{1}{1 + e^{1,284 - 1,136 \times \text{ВПС} - 2,835 \times \text{БЛД} - 0,098 \times \text{СГ} + 0,779 \times \text{МТР} - 0,084 \times IL10\ 592AA}}$$

где 1,284 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

1,136, 2,835, 0,098, 0,779, 0,084 – не стандартизованные коэффициенты b ;

e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$);

ВПС – врожденные пороки сердца;

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

СГ – срок гестации к рождению менее 35 недель;

МТР – масса тела при рождении менее 1 500 г.

ВПС, БЛД, СГ, МТР принимали за значение «0» при отсутствии соответствующего фактора, за «1» – при его наличии. *IL10 592AA* – ген *IL10-592C>A*; при наличии генотипа *AA* принимали за значение «2», *CC* – «1», *CA* – «0».

Значение коэффициента SB, равное 0,26 и более, соответствует высокому риску развития у ребенка тяжелой формы острого вирусного бронхолита [10, 12].

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (Таблица 13).

Таблица 13 – Значимость показателей логистической регрессии в структуре диагностической модели тяжелой формы вирусного бронхолита [12]

Критерии	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp (В)
ВПС	1,136	0,793	2,054	3,114
БЛД	2,835	1,321	4,601	17,023
Срок гестации менее 35 недель	0,098	0,864	0,013	1,103
Вес при рождении менее 1 500 г	–0,779	1,357	0,330	0,459
<i>IL10-592C>A</i>	0,084	0,242	0,120	1,087
Константа	–1,284	0,317	16,364	0,277

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,46, специфичность – 0,92. Площадь под ROC-кривой – 0,70 (95 % CI 0,59–0,82); $p < 0,001$. Стандартная ошибка – 0,06 (Рисунок 3).

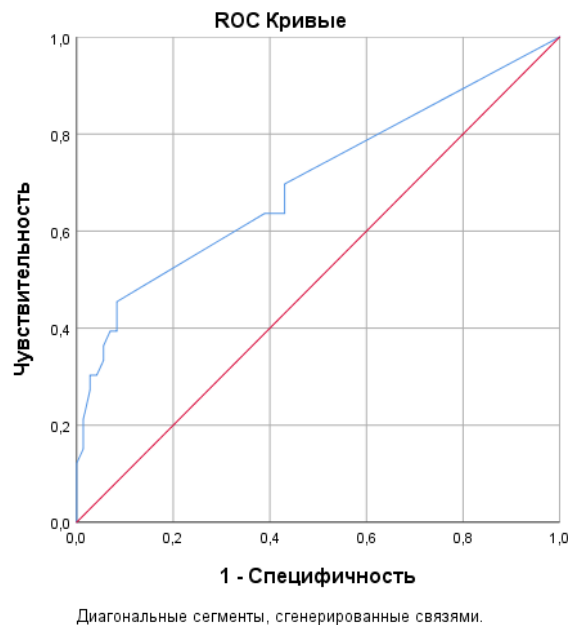


Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития у детей тяжелой формы острого вирусного бронхиолита

В разработанной многофакторной прогностической модели нами включены такие традиционные критерии, как недоношенность, БЛД, гемодинамически значимые пороки сердца, вес при рождении менее 1 500 г, учитывая их статистически значимое преобладание в группе детей с тяжелыми формами бронхиолита и принимая во внимание данные ряда многоцентровых исследований по их значимости в определении тяжести болезни [187, 188, 189, 192].

Результаты проведенного нами молекулярно-генетического исследования вариаций генов молекул иммунного ответа находят отражения в исследованиях, проведенных в Китае и Иране, в ходе которых установлено, что дети, гомозиготные по аллели –592C и –592A полиморфизма гена *IL-10*, чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхиолита, чем гомозиготные носители [65, 147].

Однако, до настоящего момента поиск критериев прогнозирования тяжелого бронхиолита не включал совокупность изучаемых параметров (анамнестических, клинических и молекулярно-генетических факторов), которые могли повлиять на точность прогностической модели.

В качестве иллюстрации использования разработанной нами модели прогнозирования приведены клинические случаи.

Клинический случай № 1.

Мальчик М., возраст 1 мес., госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 27 марта 2018 г. с жалобами на сухой кашель, бледность кожных покровов, одышку.

Анамнез болезни. Со слов родителей, заболевание началось остро 26.03.2018 с появления насморка, покашливания; в ночь на 27.03.2018 отметили появление одышки, что стало поводом для вызова бригады СМП. Доставлены в стационар.

Анамнез жизни. Ребенок родился от первой беременности (беременность протекала без особенностей), первых родов на сроке 38 нед. гестации с массой тела 3 300 г, оценен по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписан из родильного отделения на 4-е сутки. С рождения находится на грудном вскармливании. Привит по возрасту. Вакцинацию переносил удовлетворительно.

По данным молекулярно-генетического исследования ребенок является носителем гетерозиготного варианта гена *IL10 592 C>A*.

При обращении в стационар состояние расценено среднетяжелым за счет респираторно-катарального и умеренного интоксикационного синдромов, ДН 1 степени. Кожные покровы бледные. В момент госпитализации обращало внимание наличие тахипноэ (ЧД 50 в мин), SpO₂ 94 %, тахикардия (ЧСС 156 в мин), участие в дыхании вспомогательной мускулатуры вплоть до раздувания крыльев носа при субфебрильной температуре тела (37,7 °C), со стороны легких при аускультации выявлено жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких. Установлен диагноз: Острый бронхиолит неуточненный. ДН 1 степени. Назначена симптоматическая терапия.

С целью прогнозирования возможного развития тяжелого бронхиолита нами рассчитан коэффициент SD (severe degree) по формуле:

$$SD = \frac{1}{1 + e^{1,284 - 1,136 \times \text{ВПС} - 2,835 \times \text{БЛД} - 0,098 \times \text{СГ} < 35 + 0,779 \times \text{МТР} < 1\,500 - 0,084 \text{IL10 592C} > A}}$$

где 1,284 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

1,136, 2,835, 0,098, –0,779, 0,084 – нестандартизованные коэффициенты b ;

e – основание натурального логарифма;

ВПС – врожденные пороки сердца;

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

СГ < 35 нед. – срок гестации к рождению менее 35 недель;

МТР < 1 500 – масса тела при рождении менее 1 500 г;

IL10 592 C>A – наличие доминантной гомозиготы по данным молекулярно-генетического исследования.

Значение коэффициента SD, равное 0,26 и более, соответствует риску развития у ребенка тяжелого вирусного бронхиолита.

Используя данные анамнеза и молекулярно-генетического исследования коэффициент составил:

$$SD = \frac{1}{1 + e^{1,284}} = 0,22,$$

что свидетельствует о низкой вероятности развития тяжелой формы бронхиолита у данного пациента.

Для быстроты и качества расчета нами разработана программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования вероятности развития тяжелого течения острого бронхиолита у детей» [55].

Иллюстрация программы для ЭВМ представленного выше клинического случая демонстрируется на рисунке 4.

Введите значения исследуемых параметров:	
Наличие ВПС	нет
Наличие БЛД	нет
Рожден на сроке	35 недель и более
Масса при рождении	1500 г и более
Полиморфизм IL10-592C>A	CA
Рассчитать	вероятность 21.6870104386572 %
Оценить	Низкая вероятность развития тяжелого течения
Очистить	Закрыть



Условные обозначения:

Наличие ВПС - наличие/отсутствие гемодинамически значимого врожденного порока сердца в раннем

Рисунок 4 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхолита по клиническому случаю № 1

В подтверждение наших расчетов ребенок выписан на 9-й день болезни с полным выздоровлением после перенесенного бронхолита.

Клинический случай № 2.

Мальчик Е., возраст 1 мес. Госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 12 марта 2019 г. с жалобами на сухой кашель, бледность кожных покровов, одышку.

Анамнез болезни. Со слов родителей, заболевание началось остро 11.03.2019 с появления насморка, покашливания, на утро 12.03.2019 отметили появление одышки. Вызвана бригада СМП, доставлены в стационар.

Анамнез жизни. Ребенок родился от 3-й беременности (беременность протекала с явлениями вторичной фетоплацентарной недостаточности), вторых самостоятельных родов на сроке 32 нед. гестации с массой тела 2 200 г, оценен по шкале Апгар 5-6 баллов. Ребенок с диагнозом: «неонатальная пневмония», находился в отделении патологии новорожденных до 10 суток жизни, в дальнейшем продолжено наблюдение с диагнозом: «БЛД новая форма, средней степени тяжести». С рождения находится на грудном вскармливании. Привит против вирусного гепатита В однократно в роддоме. Вакцинацию переносил

удовлетворительно. Иммунопрофилактику паливизумабом не получал. По данным молекулярно-генетического исследования ребенок является носителем гомозиготного генотипа *CC* SNP гена *IL10 592 C>A*.

При обращении в стационар состояние расценено среднетяжелым за счет респираторно-катарального, ДН 1 степени и интоксикационного синдромов. Кожные покровы бледные. В момент госпитализации обращало внимание наличие тахипноэ (ЧД 52 в мин), SpO₂ 95 %, тахикардия (ЧСС 156 в мин), умеренное участие в дыхании вспомогательной мускулатуры при субфебрильной температуре тела (37,6 °C), со стороны легких при аускультации выявлены жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких, мелкопузырчатые хрипы над всеми полями легких. Установлен диагноз: Острый бронхиолит неуточненный. ДН 1 степени. Назначена симптоматическая терапия. Госпитализирован в отделение воздушно-капельных инфекций.

С целью прогнозирования возможного развития тяжелой формы бронхиолита нами рассчитан коэффициент SD:

$$SD = \frac{1}{1 + e^{1,284 - 2,835 - 0,098 - 0,084}} = 0,37,$$

что соответствует высокому риску развития тяжелого бронхиолита и подтверждается программой для ЭВМ (Рисунок 5).

Введите значения исследуемых параметров:	
Наличие ВПС	нет
Наличие БЛД	да
Рожден на сроке	менее 35 недель
Масса при рождении	1500 г и более
Полиморфизм IL10-592C>A	CC
Рассчитать	вероятность 86,0205761297488 %
Оценить	Высокая вероятность развития тяжелого течения
Очистить	Закрыть



Условные обозначения:
 Наличие ВПС - наличие/отсутствие гемодинамически значимого врожденного порока сердца в раннем

Рисунок 5 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхиолита по клиническому случаю № 2

В подтверждение наших расчетов ребенок через 3 часа после госпитализации был переведен в ОРИТ с признаками ДН 3 степени (выраженная одышка экспираторного характера, цианоз носогубного треугольника, акроцианоз, мраморность кожных покровов, ЧСС до 156 в мин, ЧДД 62 в мин, SpO₂ 89 %), по поводу которой проведена интубация трахеи с последующей ИВЛ в течение 6 дней, с дальнейшим переводом на НИВЛ на 4 дня. Перегоспитализация на 12-й день в отделение пульмонологии детского стационара для последующей терапии фонового заболевания – БЛД.

Учитывая то, что наше исследование сконцентрировано на изучении роли так называемых генов предрасположенности к заболеванию (это мутантные гены/аллели, которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию многофакторного заболевания [7]), следовательно, из прогностической модели исключить такие традиционные предикторы тяжести как ВПС, БЛД, недоношенность и низкую массу тела при рождении, не представлялось возможным в связи с тем, что данные факторы определены в качестве значимых в формировании тяжести заболевания. В то же время, заслуживает внимания и тот факт, что все из

наблюдаемых нами детей с острым бронхиолитом (4; 100 %), являющиеся носителями мутантного генотипа *AA SNP IL10 592 C>A* формировали тяжесть заболевания, не имея никакой фоновой патологии. Вероятно, именно эта категория детей, даже несмотря на отсутствие традиционных предикторов высокого риска инфицирования РС-вирусом, должна быть включена в стратегию иммунизации против РС-вирусной инфекции на основе индивидуального учета генетического риска.

Таким образом, прогностическая модель, учитывающая не модифицируемые факторы риска, в том числе молекулярные критерии в виде SNP генов молекул иммунного ответа, является информативной для прогнозирования индивидуального риска развития тяжелой формы острого вирусного бронхиолита наряду с оценкой традиционных параметров при уже сформировавшемся заболевании.

Использование разработанного алгоритма позволит не только оценить вероятность развития тяжелого бронхиолита, что будет иметь определенные клинические выгоды (динамическое отслеживание на предмет ранней диагностики клинического утяжеления состояния и изменение терапевтической тактики), но и определить профилактическую стратегию – выделить приоритетную группу среди детей с предикторами развития тяжелого вирусного бронхиолита для первоочередной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции.

В заключении к данному разделу хотим представить еще одно клиническое наблюдение, демонстрирующее необходимость расширения привычных категорий риска детей уже в разработанном нами алгоритме диагностики по прогнозу клинических особенностей вирусного бронхиолита.

Клинический случай № 3.

Мальчик К., возраст 9 мес. Госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 12 марта 2019 г. с жалобами на сухой кашель, дистанционные хрипы, бледность кожных покровов, одышку.

Анамнез болезни. Со слов родителей, заболевание началось остро 14.05.2018 с появления насморка, покашливания; через сутки отметили появление

одышки, дистанционных хрипов. Бригадой СМП доставлен в стационар.

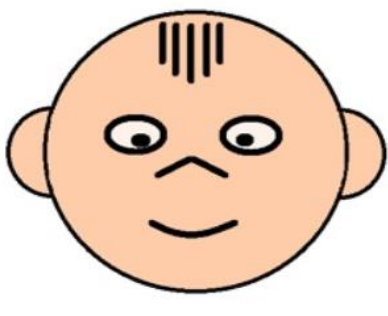
Анамнез жизни. Ребенок родился от второй беременности от женщины с отягощенным акушерским анамнезом первых родов на сроке 40 нед. гестации с массой тела 3 351 г, оценен по шкале Апгар 6-7 баллов. Ребенок с диагнозом: «ДЦП, спастический тетрапарез с выраженными нарушениями функций конечностей» наблюдается у невролога по месту жительства. С рождения находится на искусственном вскармливании. Прививался по индивидуальному графику. Вакцинацию переносил удовлетворительно. Иммунопрофилактику паливизумабом не получал, учитывая то, что не относится к группе высокого риска инфицирования РС-вирусом. По данным молекулярно-генетического исследования ребенок является носителем гетерозиготного генотипа *CA* гена *IL10 592 C>A*.

При обращении в стационар состояние расценено как тяжелое за счет респираторно-катарального и интоксикационного синдромов, ДН 2 степени. Кожные покровы бледные. В момент госпитализации обращало внимание наличие тахипноэ (ЧД 52 в мин), снижение показателя SpO_2 77 %, тахикардия (ЧСС 152 в мин), выраженное участие в дыхании вспомогательной мускулатуры при субфебрильной температуре тела ($37,6^{\circ}C$), со стороны легких при аускультации выявлены жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких, мелкопузырчатые и свистящие хрипы над всеми полями легких. Установлен диагноз: Острый бронхиолит неуточненный. ДН 2 степени. Назначена симптоматическая терапия, оксигенотерапия. Госпитализирован в ОРИТ.

Рассчитан коэффициент SD (severe degree):

$$SD = \frac{1}{1+e^{1,284}} = 0,2,$$

что соответствует расчётам программы (Рисунок 6) и не соответствует риску тяжелого бронхиолита и, соответственно, имеющейся клинической картине у данного пациента (тяжёлему бронхиолиту).

Введите значения исследуемых параметров:		
Наличие ВПС	нет	
Наличие БЛД	нет	
Рожден на сроке	35 недель и более	
Масса при рождении	1500 г и более	
Полиморфизм IL10-592C>A	CA	
Рассчитать	вероятность	21,6870104386572 %
Оценить	Низкая вероятность развития тяжелого течения	
Очистить	Заккрыть	

Условные обозначения:
 Наличие ВПС - наличие/отсутствие гемодинамически значимого врожденного порока сердца в раннем

Рисунок 6 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхиолита по клиническому случаю № 3

Данный клинический случай иллюстрирует важность расширения традиционных предикторов тяжести бронхиолита с целью усовершенствования модели прогнозирования тяжести заболевания, а также демонстрирует необходимость рассматривать детей с нейромышечными заболеваниями, в том числе с детским церебральным параличом, как возможную группу для профилактики РС-вирусной инфекции с целью снижения вероятности развития тяжелых форм и риска смертности для данной группы детей.

3.3.2 Прогнозирование вероятности формирования пневмонии у детей при остром вирусном бронхиолите

Внебольничная пневмония (ВП) продолжает оставаться актуальной проблемой в педиатрической практике, занимая лидирующие позиции в структуре заболеваний органов дыхания с тенденцией к росту заболеваемости, и сопровождается относительно высокой смертностью [20]. Согласно данным официальной статистики UNISF (2021), ежегодно во всем мире регистрируется более 1 400 случаев пневмонии на 100 тыс. детей (1 случай на 74 ребенка), унося жизни более 800 тыс. детей в возрасте до пяти лет. Наряду с пневмотропными

бактериями, доминирующие в этиологии ВП у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, в качестве возбудителей пневмонии выступают вирусы, играя роль непосредственного возбудителя или копатогена при ВП бактериальной природы [20].

Оценка возможности прогнозирования развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите проводилась в подгруппах: основная подгруппа – 27 детей с диагнозом внебольничной пневмонии (осложнение острого вирусного бронхолита). Пневмония в данной группе носила вирусно-бактериальный характер. Проводимое бактериологическое исследование мокроты/мазка из ротоглотки выявляло микробный пейзаж, представленный сапрофитной и/или условно-патогенной флорой. Диагноз ВП и ее тяжесть устанавливались на основании общепринятых критериев [20]. Подгруппа сравнения представлена 79 детьми со среднетяжелым и тяжелыми формами неосложненного острого вирусного бронхолита.

Распределение исследуемых по группам, полу и возрасту представлено в таблице 14.

Таблица 14 – Распределение больных по группам, полу и возрасту

Признак		Исследуемые группы	
		острый бронхолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхолит, неосложненный пневмонией, n = 79
Пол	мужской абс., %	63,0 % (17/27)	54,4 % (43/79)
	женский абс., %	37,0 % (10/27)	45,6 % (36/79)
Возраст (мес.), Me [Q ₁ ; Q ₃]		2,0 [1,8; 3,9]	4,0 [3,8; 6,2]

В качестве поиска прогностических критериев развития осложнения вирусного бронхолита в исследуемых группах оценивалось 47 анамнестических (в том числе пол и возраст), клинических, лабораторных и молекулярно-генетических параметров (SNP генов цитокинов *IL-4* (C-589T), *IL-10*

(G-1082A), IL-10 (C-592A), IL-10 (C-819T), TNF- α (G-308A), IL-17A (G197A), IL-17F (His161Arg), TLR2-753ArgGln, TLR6-Ser249Pro).

Основные количественные и качественные показатели, которые подвергались первичному анализу в исследуемых группах, представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15 – Характеристика количественных показателей у больных острым вирусным бронхолитом

Показатели	Исследуемые группы		U	p
	острый бронхолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхолит, неосложненный пневмонией, n = 79		
Количество койко-дней в стационаре	18,5 [15,8; 20,8]	11,0 [10,5; 14,0]	799,0	0,047
Количество койко-дней в ОРИТ	10,0 [8,4; 14,8]	6,0 [5,5; 9,0]	773,5	0,013
Срок гестации к рождению, нед.	37,0 [35,2; 37,5]	37,0 [33,6; 37,4]	848,0	0,1
Вес при рождении, г	2 540,0 [2 264,6; 2 784,6]	2 133,0 [1 921,4; 2 814,2]	829,0	0,08
Вес при поступлении в стационар, г	4 500,0 [4 456,9; 6 403,9]	4 200,0 [3 590,4; 5 165,2]	1033,0	0,81
Температура тела, °C	37,3 [37,3; 37,8]	37,9 [37,8; 38,3]	827,5	0,08
ЧДД, в мин	46,0 [46,0; 51,9]	49,0 [46,5; 51,5]	1 026,5	0,77
ЧСС, в мин	144,0 [142,1; 153,7]	147,5 [143,0; 155,4]	1 126,0	0,67
SpO ₂ , %	85,0 [79,1; 85,5]	87,0 [80,5; 87,3]	869,5	0,15
Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	9,4 [9,0; 10,5]	9,8 [8,8; 11,1]	933,0	0,33
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,0 [0,0; 0,9]	2,0 [1,3; 2,9]	743,5	0,005
Сегментоядерные, %	52,0 [47,5; 56,3]	43,5 [36,4; 46,8]	1 055,5	0,91
Лимфоциты, %	39,0 [34,5; 42,5]	46,5 [43,2; 52,8]	1 006,0	0,66
СОЭ, мм/ч	7,0 [6,9; 10,3]	7,0 [6,5; 10,3]	803,0	0,06

Продолжение таблицы 15

Показатели	Исследуемые группы		U	p
	острый бронхиолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхиолит, неосложненный пневмонией, n = 79		
С-реактивный белок, мг/л	7,0 [5,6; 9,5]	12,0 [6,7; 12,6]	868,0	0,13
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0,4; 0,8]	0,5 [0,2; 2,6]	758,5	0,61
pH	7,43 [7,38; 7,43]	7,4 [7,33; 7,42]	135,0	0,51
pCO ₂ , мм рт. ст.	54,0 [49,2; 61,5]	41,4 [39,1; 46,5]	84,0	0,02
pO ₂ , мм рт. ст.	58,0 [58,0; 70,7]	52,5 [49,6; 70,2]	119,0	0,24
Лактат, ммоль/л	1,6 [1,6; 2,4]	1,3 [0,9; 1,9]	92,0	0,37
K ⁺ , ммоль/л	5,2 [5,0; 5,4]	5,0 [4,8; 5,4]	154,0	0,95
Na ²⁺ , ммоль/л	140,0 [139,1; 140,6]	138,5 [136,0; 140,8]	131,5	0,43
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.				

Таблица 16 – Характеристика качественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	
	острый бронхиолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхиолит, неосложненный пневмонией, n = 79	χ^2	p
Обнаружение РНК РС-вируса	63,0 % (17/27) 63,0 % (17/27)	54,4 % (43/79)	3,65	0,06
ВПС	85,2 % (23/27)	7,6 % (6/79)	8,52	0,004
БЛД	29,6 % (8/27)	7,6 % (6/79)	4,29	0,04
Срок гестации менее 35 недель к рождению	29,6 % (8/27)	12,7 % (10/79)	4,52	0,03
Вес при рождении менее 1 500 г	22,2 % (6/27)	6,3 % (5/79)	5,46	0,02

Продолжение таблицы 16

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	
	острый бронхиолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхиолит, неосложненный пневмонией, n = 79	χ^2	p
Ребенок из двойни	3,7 % (1/27)	2,5 % 2/79	0,1	0,75
Тяжелое течение бронхиолита	48,1 % (13/27)	30,4 % (24/79)	2,8	0,09
Наличие дыхательной недостаточности (ДН)	63 % (17/27)	53,2 % (42/79)	0,78	0,38
ДН 1 степени	18,5 % (5/27)	25,3 % (20/79)	0,52	0,47
ДН 2 степени	22,2 % (6/27)	24,1 % (19/79)	0,04	0,85
ДН 3 степени	22,2 % (6/27)	3,8 % (3/79)	8,79	0,003
Необходимость пребывания в ОРИТ	51,9 % (14/27)	30,4 % (24/79)	4,03	0,045
Потребность в ИВЛ	25,9 % (7/27)	5,1 % (4/79)	9,42	0,002
Потребность в неинвазивной ИВЛ	51,9 % (14/27)	31,6 % (25/79)	3,53	0,06
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.				

В ходе первичного анализа статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения установлены для следующих параметров: длительность нахождения в стационаре, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), уровень палочкоядерных нейтрофилов, показатель насыщения кислородом гемоглобина периферической крови (SpO_2), наличие ВПС, БЛД, масса тела при рождении менее 1 500 г, признаки дыхательной недостаточности 3 степени, необходимость пребывания в ОРИТ и потребность в искусственной вентиляции лёгких. При этом заслуживает внимания тот факт, что осложненное течение вирусного бронхиолита с развитием пневмонии демонстрировало низкую информативную ценность привычных лабораторных маркеров ВП. Так, уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, лейкоцитов

периферической крови, показатель СОЭ статистически значимо не отличались между исследуемыми группами.

Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма генов цитокинов с развитием осложненного течения острого бронхолита нами проведен расчет индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании рисков развития заболевания (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхолитом

Ген	SNP	Генотип, абс. (%)	Исследуемые группы		Статистическая значимость, df = 2	
			острый бронхолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхолит, неосложненный пневмонией, n = 79	χ^2	p
<i>IL-4</i>	<i>589C>T</i>	<i>CC</i>	37 % (10/27)	25,3 % (20/79)	3,72	0,16
		<i>CT</i>	63 % (17/27)	64,6 % (51/79)		
		<i>TT</i>	0,0 % (0/27)	10,1 % (8/79)		
<i>IL-10</i>	<i>1082G>A</i>	<i>GG</i>	44,5 % (12/27)	38 % (30/79)	1,94	0,38
		<i>GA</i>	48,1 % (13/27)	59,5 % (47/79)		
		<i>AA</i>	7,4 % (2/27)	2,5 % (2/79)		
	<i>592C>A</i>	<i>CC</i>	33,3 % (9/27)	40,5 % (32/79)	2,95	0,23
		<i>CA</i>	59,3 % (16/27)	58,2 % (46/79)		
		<i>AA</i>	7,4 % (2/27)	1,3 % (1/79)		
	<i>819C>T</i>	<i>CC</i>	25,9 (7/27)	40,5 % (32/79)	38,64	< 0,001
		<i>CT</i>	22,2 % (6/27)	57 % (45/79)		
		<i>TT</i>	51,9 % (14/27)	2,5 % (2/79)		
<i>TNF-α</i>	<i>308G>A</i>	<i>GG</i>	55,6 % (15/27)	69,6 % (55/79)	1,78	0,18
		<i>GA</i>	44,4 % (12/27)	30,4 % (24/79)		
		<i>AA</i>	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/79)		

Продолжение таблицы 17

Ген	SNP	Генотип, абс. (%)	Исследуемые группы		Статистическая значимость, df = 2	
			острый бронхиолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхиолит, неосложненный пневмонией, n = 79	χ^2	p
IL-17A	197G>A	GG	40,7 % (11/27)	39,2 % (31/79)	1,1	0,58
		GA	51,9 % (14/27)	45,6 % (36/79)		
		AA	7,4 % (2/27)	15,2 % (12/79)		
IL-17F	161 His>Arg	HisHis	70,4 % (19/27)	69,6 % (55/79)	0,35	0,84
		HisArg	29,6 % (8/27)	29,1 % (23/79)		
		ArgArg	0,0 % (0/27)	1,3 % (1/79)		
TLR-2	753 Arg>Gln	ArgArg	92,6 % (25/27)	791,1 % (72/79)	0,06	0,82
		ArgGln	7,4 % (2/27)	8,9 % (7/79)		
		GlnGln	0,0 % (0/27)	0,0 % (0/79)		
TLR-6	249 Ser>Pro	SerSer	7,4 % (2/27)	11,4 % (9/79)	0,5	0,78
		SerPro	51,9 % (14/27)	45,6 % (36/79)		
		ProPro	40,7 % (11/27)	43,0 % (34/79)		
Примечание: статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.						

Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что из всех исследуемых полиморфизмов генов цитокинов статистически значимые различия между группами установлены только для SNP гена *IL10-819 C>T*. Гомозиготный мутантный генотип *TT* гена *IL10-819 C>T* в 7 раз чаще выявлялся при осложнённом течении заболевания (ОШ = 41,46; 95 % ДИ 8,42–204,12, $p < 0,0001$) и ассоциирован с развитием пневмонии при вирусном бронхиолите.

Принимая во внимание данные литературы, свидетельствующие об активном участии в воспалительных процессах нижних дыхательных путей *TNF- α* и *IL-4*, в частности их влияние на развитие тяжелой пневмонии при РС-вирусной

инфекции [66, 143, 215, 220], мы учли их возможное участие в патогенезе ВП при остром вирусном бронхолите.

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития ВП при остром вирусном бронхолите (P):

$$P = \frac{1}{1 + e^{0,876 - 1,045 \times \text{ВПС} - 0,44 \times \text{БЛД} - 0,251 \times \text{СГ} - 0,822 \times \text{МТР} - 0,547 \times \text{IL10}19\text{ТТ} + 0,301 \times \text{TNF}\alpha 308\text{GG} + 0,807 \times \text{IL4}589\text{ТТ}}}$$

где 0,876 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

1,045, 0,44, 0,251, 0,822, 0,547, –0,301, –0,807 – не стандартизованные коэффициенты b ;

e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$);

ВПС – врожденные пороки сердца;

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

СГ – срок гестации к рождению менее 35 недель;

МТР – масса тела при рождении менее 1 500 г.

ВПС, БЛД, СГ, МТР принимали значение 0 при отсутствии соответствующего фактора, 1 – при его наличии. *IL10-819ТТ* – ген *IL10-819 C>T*, при наличии генотипа *ТТ* принимает значение 2, *СТ* – 1, *СС* – 0. *IL4-589 C>T*, при наличии генотипа *ТТ* принимает значение 2, *СТ* – 1, *СС* – 0. *TNF-α-308GG* – ген *TNF-α-308G>A*, при наличии генотипа *GG* принимает значение 2, *GA* – 1, *AA* – 0.

Значение коэффициента K , равное 0,28 и более, соответствует риску развития ВП у ребенка с острым вирусным бронхолитом.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (Таблица 18).

Таблица 18 – Значимость показателей логистической регрессии в структуре диагностической модели развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите

Критерии	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp. (B)
ВПС	1,045	0,755	1,919	2,844
БЛД	0,440	1,043	0,178	1,552
Срок гестации менее 35 нед.	0,251	0,910	0,076	1,286
Вес при рождении менее 1 500 г	0,822	1,213	0,460	2,276
<i>IL10-819C>T</i>	0,547	0,370	2,183	1,728
<i>TNFα-308G>A</i>	–0,301	0,516	0,340	0,740
<i>IL4-589C>T</i>	–0,807	0,479	2,833	0,446
Константа	–0,876	0,990	0,783	0,416

Чувствительность разработанной диагностической модели составляет 0,69, специфичность – 0,73. Площадь под ROC-кривой – 0,75 (95 % ДИ 0,63–0,86); $p < 0,001$; стандартная ошибка – 0,06 (Рисунок 7).

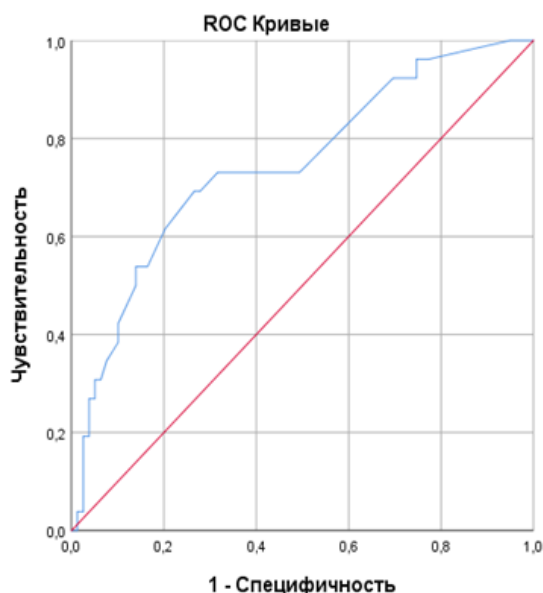


Рисунок 7 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите

Полученная многофакторная модель является информативной для прогнозирования индивидуального риска развития пневмонии, как осложнения острого вирусного бронхиолита, и охватывает не только уже хорошо известные анамнестические факторы риска, но и молекулярные критерии в виде SNP генов молекул иммунного ответа. Использование разработанного алгоритма диагностики позволит не только своевременно выявить пневмонию при остром бронхиолите у детей, но и оптимизировать лечебно-диагностический процесс.

На основе разработанной модели нами создана программа для ЭВМ «Программа для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхиолитом», принцип работы которой представлен ниже на примере клинических случаев [54].

Клинический случай № 4.

Мальчик П., возраст 11 мес. Госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 12 февраля 2018 г. с жалобами на заложенность носа, повышение температуры тела до 37,1 °С, сухой кашель, бледность кожных покровов, одышку.

Анамнез болезни. Со слов родителей, заболевание началось остро 10.02.2018 с появления насморка, покашливания, лечились самостоятельно (симптоматическими средствами для лечения кашля), в ночь на 12.02.2018 отметили появление одышки. Вызвали бригаду СМП, доставлены в стационар.

Анамнез жизни. Ребенок родился от второй беременности (беременность протекала на фоне вторичной фетоплацентарной недостаточности), вторых родов на сроке 32 нед. гестации с массой тела 1 800 г, оценен по шкале Апгар 6-7 баллов. Ребенок наблюдается у кардиолога с диагнозом врожденный порок сердца: дефект межжелудочковой перегородки, гемодинамически значимая регургитация 1 степени. С рождения находится на грудном вскармливании. Привит согласно календарю профилактических прививок. Вакцинацию переносил удовлетворительно. Иммунопрофилактику паливизумабом не получал. По данным молекулярно-генетического исследования ребенок является носителем мутантного гомозиготного генотипа *TT* гена *IL10-819 C>T*, генотипа *CT* гена

IL4-589 C>T, мутантного генотипа *AA* гена *TNF-α-308G> A*.

При обращении в стационар состояние расценено среднетяжелым за счет респираторно-катарального, ДН 1 степени и интоксикационного синдромов. Кожные покровы бледные. В момент госпитализации обращало внимание наличие тахипноэ (ЧД 52 в мин), SpO₂ 94 %, тахикардия (ЧСС 142 в мин), участие в дыхании вспомогательной мускулатуры в виде раздувания крыльев носа при субфебрильной температуре тела (37,1 °С), со стороны легких при аускультации выявлено жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких, мелкопузырчатые хрипы над всеми полями легких. Установлен диагноз: Острый бронхолит неуточненный. ДН 1 степени. Назначена симптоматическая терапия.

Проведенные исследования:

Общеклинический анализ крови

Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	10,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1
Сегментоядерные, %	52
Лимфоциты, %	37
СОЭ, мм/ч	9

Маркеры бактериального воспаления

прокальцитонин	≤ 0,5 нг/л
С-реактивный белок	5 мг/л

Учитывая преморбидные состояния, с целью прогнозирования возможных осложнения острого бронхолита в виде пневмонии, нами рассчитан коэффициент *P* (*pneumonia*) по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{0,876 - 1,045 \times \text{ВПС} - 0,44 \times \text{БЛД} - 0,251 \times \text{СГ} - 0,822 \times \text{МТП} - 0,547 \times \text{IL819TT} + 0,301 \times \text{TNFa308GG} + 0,807 \times \text{IL4589TT}}}$$

где 0,876 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

1,045, 0,44, 0,251, 0,822, 0,547, –0,301, –0,807 – не стандартизованные коэффициенты b ;

e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$);

ВПС – врожденные пороки сердца;

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

СГ – срок гестации к рождению менее 35 недель;

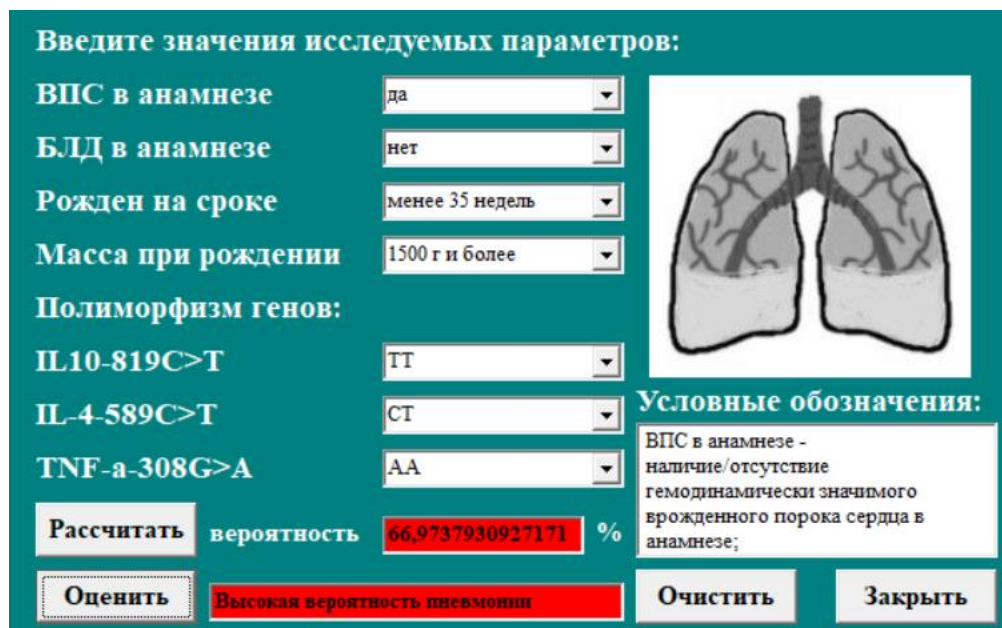
МТР – масса тела при рождении менее 1 500 г.

ВПС, БЛД, СГ, МТР принимали значение 0 при отсутствии соответствующего фактора, 1 – при его наличии. *IL10819TT* – ген *IL10-819 C>T*, при наличии генотипа *TT* принимает значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. *IL4589TT* – *IL4-589 C>T*, при наличии генотипа *TT* принимает значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. *TNFa308GG* – ген *TNF-a-308G>A*, при наличии генотипа *GG* принимает значение 2, *GA* – 1, *AA* – 0.

Значение коэффициента P , равное 0,28 и более, соответствует риску развития ВП у ребенка с острым вирусным бронхолитом.

Используя данные анамнеза и молекулярно-генетического исследования коэффициент $P = \frac{1}{1 + e^{0,876 - 1,045 - 0,251 - 0,822 - 0,547 \times 2 + 0,807}} = 0,82$

Расчет с помощью программы представлен на рисунке 8.



Введите значения исследуемых параметров:

ВПС в анамнезе	да
БЛД в анамнезе	нет
Рожден на сроке	менее 35 недель
Масса при рождении	1500 г и более
Полиморфизм генов:	
<i>IL10-819C>T</i>	TT
<i>IL-4-589C>T</i>	CT
<i>TNF-a-308G>A</i>	AA

Расчитать вероятность **66,9737930927171 %**

Оценить **Высокая вероятность пневмонии**

Очистить **Закрыть**

Условные обозначения:
ВПС в анамнезе - наличие/отсутствие гемодинамически значимого врожденного порока сердца в анамнезе;



Рисунок 8 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхолитом

В подтверждение наших расчетов ребёнку на второй день госпитализации выполнена рентгенография органов грудной клетки, при которой выявлены признаки очаговой пневмонии в нижней доле справа, в соответствии с чем пациенту изменена программа терапии. Выписан на 14-й день с клиническим улучшением и положительной рентгенологической динамикой.

Клинический случай № 5.

Мальчик М., возраст 10 мес. Госпитализирован в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» 10 февраля 2018 г. с жалобами на повышение температуры тела до 37,3 °С, сухой кашель, бледность кожных покровов, одышку.

Анамнез болезни. Со слов родителей, заболевание началось остро 08.02.2018 с появления заложенности носа, покашливания, утром 10.02.2018 отметили появление одышки. Вызвали бригаду СМП, доставлены в стационар.

Анамнез жизни. Ребенок родился от второй беременности (беременность протекала без особенностей), первых родов на сроке 38 нед. гестации с массой тела 2 970 г, оценен по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписан из родильного отделения на 4-е сутки. С рождения находился на грудном вскармливании, на момент заболевания – питание с общего стола. Привит по возрасту. Вакцинацию переносил удовлетворительно. По данным молекулярно-генетического исследования ребенок является носителем нормальной гомозиготы гена – *IL10-819 C>T*, генотипа *CT* гена *IL4-589 C>T*, мутантной гомозиготы гена *TNF-α-308 G>A*.

Проведенные общеклинические исследования:

Общеклинический анализ крови

Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	8,8
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0
Сегментоядерные, %	48
Лимфоциты, %	42
СОЭ, мм/ч	8

Маркеры бактериального воспаления

прокальцитонин	≤ 0,5 нг/л
С-реактивный белок	5мг/л

При обращении в стационар состояние расценено среднетяжелым за счет респираторно-катарального, ДН 1 степени и интоксикационного синдромов. Кожные покровы бледные. В момент госпитализации обращало внимание на наличие тахипноэ (ЧД 52 в мин), SpO_2 94 %, тахикардия (ЧСС 146 в мин), участие в дыхании вспомогательной мускулатуры – раздувание крыльев носа при субфебрильной температуре тела (37,3 °C), со стороны легких при аускультации выявлено жесткое дыхание, крепитация в нижних отделах легких. Установлен диагноз: Острый бронхиолит неуточненный. ДН 1 степени. Назначена симптоматическая терапия.

С целью прогнозирования возможного течения осложнения острого бронхиолита в виде пневмонии нами рассчитан коэффициент P (pneumonia) по формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{0,876 - 1,045 \times \text{ВПС} - 0,44 \times \text{БЛД} - 0,251 \times \text{СГ} - 0,822 \times \text{МТР} - 0,547 \times IL10819TT + 0,301 \times TNFa308GG + 0,807 \times IL4589TT}}$$

где 0,876 – константа (регрессионный коэффициент b_0);

1,045, 0,44, 0,251, 0,822, 0,547, –0,301, –0,807 – не стандартизованные коэффициенты b ;

e – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$);

ВПС – врожденные пороки сердца;

БЛД – бронхолегочная дисплазия;

СГ – срок гестации к рождению менее 35 недель;

МТР – масса тела при рождении менее 1 500 г.

ВПС, БЛД, СГ, МТР принимали значение 0 при отсутствии соответствующего фактора, 1 – при его наличии. *IL10819TT* – ген *IL10-819 C>T*, при наличии генотипа *TT* принимает значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. *IL4589TT* – *IL4-589 C>T*, при наличии генотипа *TT* принимает значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. *TNFa308GG* – ген *TNF-a-308G>A*, при наличии генотипа *GG* принимает значение 2, *GA* – 1, *AA* – 0.

Значение коэффициента P , равное 0,28 и более, соответствует риску развития ВП у ребенка с острым вирусным бронхиолитом.

Используя данные анамнеза и молекулярно-генетического исследования коэффициент $P = \frac{1}{1 + e^{0,876 + 0,807}} = 0,16$

Прогноз, выполненный программой, подтверждает наши расчёты (Рисунок 9).

Введите значения исследуемых параметров:

ВПС в анамнезе	нет
БЛД в анамнезе	нет
Рожден на сроке	35 недель и более
Масса при рождении	1500 г и более
Полиморфизм генов:	
IL10-819C>T	CC
IL-4-589C>T	CT
TNF-α-308G>A	AA

Рассчитать вероятность **15,6698627971103** %

Оценить **Низкая вероятность пневмонии**

Очистить **Закрыть**



Условные обозначения:
ВПС в анамнезе - наличие/отсутствие гемодинамически значимого врожденного порока сердца в анамнезе;

Рисунок 9 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхиолитом

В подтверждение наших расчетов, у ребенка за весь период наблюдения в стационаре отсутствовали признаки интоксикации, а также локальная симптоматика, свидетельствующие о возможном течении пневмонического процесса; пациент выписан на 10-й день с выздоровлением.

Таким образом, полученная многофакторная модель является информативной для прогнозирования индивидуального риска развития пневмонии, как осложнения острого вирусного бронхиолита, и охватывает не только уже хорошо известные анамнестические факторы риска, но и молекулярные критерии в виде SNP генов молекул иммунного ответа. Использование разработанного алгоритма диагностики позволит не только своевременно выявить пневмонию при остром бронхиолите у детей, но и

оптимизировать лечебно-диагностический процесс, в том числе уменьшить необоснованное назначение антибиотиков, связанное с гипердиагностикой пневмонии при данном состоянии.

3.3.2 Анализ межгенного взаимодействия полиморфизма молекул иммунного ответа, ассоциированных с риском развития острого вирусного бронхоолита

Исследование генов, программирующих активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, — одна из важных задач в раскрытии патогенетических звеньев инициации и течения заболеваний, а также выявлении предрасположенности к заболеваниям. Знание их роли в патогенезе многих заболеваний позволяет, с одной стороны, прогнозировать риск развития патологии или тяжесть ее течения, с другой — индивидуально подобрать специфическую терапию для конкретного пациента [22]. Гены молекул иммунного ответа обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма [94]. Кроме того, известно, что неаллельные гены могут взаимодействовать между собой, в результате чего при определенных сочетаниях генетических полиморфизмов могут меняться реализуемые ими эффекты [23].

Согласно данным, приведённым в главе 1.2, проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что из всех исследуемых полиморфизмов генов цитокинов статистически значимые различия между группами установлены для *SNP* генов *TNF- α* (*G-308A*), *IL-10* (*C-592A*), *IL-10* (*C-819T*), *IL-17A* (*G197A*), *IL-17F* (*His161Arg*), *TLR6-Ser249Pro*.

С целью моделирования взаимодействия статистически значимых полиморфизмов генов, нами использован факторный анализ пакета программ SPSS, который позволяет проводить одновременную оценку множества полиморфных вариантов генов, обозначая наиболее патогенетически важные комбинации для развития болезни (Таблица 19).

Таблица 19 – Модели межлокусных взаимодействий полиморфных вариантов генов

Комбинация полиморфизмов	Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC	Отношение шансов	Тестовая статистика, df = 1	Сила связи Крамера
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i>	0,66	0,74	0,70	0,74 [95 % ДИ 0,67–0,80]	5,69 [95 % ДИ 3,11–10,41]	$\chi^2 = 34,02$, p = 0,001	V = 0,41
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C819T</i>	0,73	0,64	0,68	0,65 [95 % ДИ 0,57–0,93]	4,72 [95 % ДИ 2,61–8,52]	$\chi^2 = 27,90$, p = 0,001	V = 0,37
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-17 A G197A</i>	0,57	0,71	0,64	0,67 [95 % ДИ 0,60–0,74]	3,19 [95 % ДИ 1,79–5,69]	$\chi^2 = 15,98$, p = 0,001	V = 0,28
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-17 F His161Arg</i>	0,65	0,70	0,67	0,74 [95 % ДИ 0,67–0,80]	4,35 [95 % ДИ 2,42–7,81]	$\chi^2 = 25,39$, p = 0,001	V = 0,35
<i>TNF-α G308A</i> × <i>TLR-6 Ser753Pro</i>	0,61	0,70	0,66	0,59 [95 % ДИ 0,51–0,67]	3,70 [95 % ДИ 2,07–6,60]	$\chi^2 = 20,31$, p = 0,001	V = 0,31
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-10 C819T</i>	0,66	0,73	0,67	0,73 [95 % ДИ 0,66–0,80]	4,33 [95 % ДИ 2,41–7,76]	$\chi^2 = 25,28$, p = 0,001	V = 0,35
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-17 A G197A</i>	0,52	0,88	0,69	0,72 [95 % ДИ 0,65–0,79]	7,91 [95 % ДИ 3,87–16,14]	$\chi^2 = 37,30$, p = 0,001	V = 0,43
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-17 F His161Arg</i>	0,77	0,51	0,65	0,65 [95 % ДИ 0,57–0,72]	3,56 [95 % ДИ 1,96–6,48]	$\chi^2 = 17,87$, p = 0,001	V = 0,30
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>TLR-6 Ser753Pro</i>	0,63	0,74	0,68	0,69 [95 % ДИ 0,62–0,76]	4,89 [95 % ДИ 2,69–8,88]	$\chi^2 = 28,77$, p = 0,001	V = 0,37
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-17 A G197A</i> × <i>IL-17 F His161Arg</i>	0,89	0,44	0,67	0,69 [95 % ДИ 0,62–0,77]	6,16 [95 % ДИ 3,00–12,63]	$\chi^2 = 27,76$, p = 0,001	V = 0,37

Продолжение таблицы 19

Комбинация полиморфизмов	Чувствительность	Специфичность	Точность	AUC	Отношение шансов	Тестовая статистика, df = 1	Сила связи Крамера
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-17 A G197A</i> × <i>TLR-6 Ser753Pro</i>	0,54	0,77	0,65	0,66 [95 % ДИ 0,58–0,73]	3,89 [95 % ДИ 2,13–7,11]	$\chi^2 = 20,51$, p = 0,001	V = 0,32
<i>TNF-α G308A</i> × <i>IL-10 C592A</i> × <i>IL-17 F His161Arg</i> × <i>TLR-6 Ser753Pro</i>	0,73	0,63	0,68	0,71 [95 % ДИ 0,64–0,76]	4,52 [95 % ДИ 2,51–8,15]	$\chi^2 = 26,45$, p = 0,001	V = 0,36

Из таблицы 19 следует, что наиболее оптимальной моделью по исследуемым параметрам является 2-локусное сочетание *TNF-α G308A*×*IL-10 C592A* (OR = 5,69 [95 % ДИ 3,11–10,41], V = 0,41). Такой результат, несомненно, связан с ролью данных цитокинов в развитии воспалительного ответа на внедрение патогена.

При добавлении к вышеуказанной комбинации других вариантов полиморфизма изученных генов, результативность показали межгенные взаимодействия «*TNF-α G308A* × *IL-10 C592A* × *IL-17A G197A*». В этом случае отмечено повышение специфичности модели до 0,88 со снижением ее чувствительности до 0,52 (OR = 7,91 [95 % ДИ 3,87–16,14], V = 0,43). Межгенные вариации с добавлением полиморфизма *IL-17F* «*TNF-α G308A* × *IL-10 C592A* *IL-17A G197A* × *IL-17F His161Arg*» продемонстрировали противоположный результат – снижение специфичности модели до 0,44 при повышении ее чувствительности до 0,89 (OR = 6,16 [3,00–12,63], V = 0,37).

Оценивая полученные результаты с позиции выявления молекулярно-генетических предикторов развития острого вирусного бронхоолита, мы заключаем, что важным аспектом прогнозирования является

использование комбинации «*TNF- α G308A* $\times$ *IL-10 C592A*» в качестве наиболее информативной модели.

Применение ее сочетания с мутантными геномами «*IL-17 A G197A* $\times$ *IL-17FHis161Arg*» возможно с целью повышения специфичности или чувствительности модели.

Тем не менее, хочется отметить, что в большинстве случаев генетическая предрасположенность может реализоваться или напротив, не реализоваться под воздействием дополнительных факторов, условий жизни, социальной среды. Поэтому, генетические факторы должны быть оценены как дополнительные к уже установленным традиционным критериям риска развития острого вирусного бронхоолита, в том числе тяжелых и осложненных форм.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Актуальность проблемы острого бронхиолита обусловлена высоким уровнем заболеваемости детей первых лет жизни, тяжестью клинических проявлений с высокой вероятностью неблагоприятных исходов, преимущественно среди детей из групп риска, ассоциацией с рецидивами бронхообструктивного синдрома и развитием бронхиальной астмы в анамнезе [33, 37, 45, 79, 195, 163].

Имеющееся разнообразие клинических форм РС-вирусной инфекции, обусловленное различиями иммунного реагирования на инфекционный патоген, может объясняться индивидуализацией экспрессии белковых молекул соответствующих генов, и в качестве дополнительных прогностических факторов тяжелых форм вирусного бронхиолита могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы генов цитокинов и ряда эффекторных молекул, принимающих участие в иммунном ответе. При остром вирусном бронхиолите генетические ассоциации с тяжестью и исходами заболевания рассмотрены в многочисленных исследованиях и установлены для ряда молекул, принимающих участие в иммунном ответе [61, 67, 69, 70, 73, 74, 75, 115, 116, 117, 118, 132, 139, 141, 146, 151, 152, 157, 165, 171, 172]. Однако, данные изыскания совсем не затронуты отечественными учеными. Все вышеперечисленные предпосылки послужили обоснованием для проведенного нами исследования.

Первоначально методом сплошной выборки выполнен клинико-эпидемиологический анализ медицинских карт 124 госпитализированных пациентов первого года жизни в возрасте от 13 дней до 12 месяцев (средний возраст составил $(4,1 \pm 3,3)$ мес.) с острым вирусным бронхиолитом, который продемонстрировал привычные для данного заболевания эпидемиологические и клинические характеристики [11]. Госпитализация больных приходилась на период года с октября по апрель с максимальным числом госпитализированных в феврале (26,3 %) и марте (46,5 %), совпадая с сезонным распределением заболеваемости РС-вирусной инфекции в Российской Федерации [29, 50].

Аналогичные тенденции распределения сезонной заболеваемости РС-инфекцией в своих исследованиях продемонстрировали Карпова Л. С. и соавторы (2018) для города Читы [33, 45, 46]. Смертельных исходов среди рассматриваемой нами выборки детей не зарегистрировано.

Развитие в последние десятилетия молекулярной диагностики и широкое внедрение в клиническую практику молекулярного-генетического тестирования, в том числе мультиплексной ПЦР, позволяет в большинстве случаев верифицировать этиологию вирусного бронхиолита [39]. Применяемый метод ПЦР в исследуемой выборке пациентов позволял одномоментно генотипировать 15 респираторных вирусов от одного больного в назофарингиальных мазках, благодаря чему удалось установить, что причиной острого бронхиолита оказалась моно-вирусная инфекция (67,7 %), вызванная преимущественно РС-вирусом (62,1 %), реже – риновирусом (3,2 %), что подтверждает доминирующую этиологическую роль РС-вируса в поражении нижних дыхательных у детей первого года жизни в развитии острого бронхиолита [79, 130]. В 8,1 % отмечена вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним или несколькими из вирусов: гриппом А H1N1pdm09, риновирусом, аденовирусом, бокавирусом или сезонным коронавирусом).

На клиническую значимость ко-инфекции при РС-инфекции у детей обращают внимание некоторые зарубежные исследования [107, 130]. Так, Тап J. с соавторами (2021) показана частота обнаружения ко-патогенов при РС-бронхиолите у детей младше 2 лет, равная 13,5 % (137 из 1 012 пациентов), обуславливающая более длительное течение болезни, усиление клинических симптомов заболевания и повышенный риск гипоксемии [107]. Наше исследование также продемонстрировало клиническую значимость РС-вирусной микст-инфекции в формировании тяжести течения бронхиолита: во всех случаях (n = 10) ко-инфицирования с другими респираторными вирусами развивались тяжелые формы заболевания. Возможно, что широкое использование мультиплексной ПЦР в режиме real-time уже с первых шагов стационарного лечения позволит выделить факт ко-инфицирования с другими респираторными

патогенами в качестве дополнительного фактора риска развития тяжелых форм острого бронхиолита. Но учитывая, что среди выбранной нами когорты детей с острым бронхиолитом, пациенты с вирусной ко-инфекцией были единичными ($n = 10$), для подтверждения наших предположений требуется продолжение исследований в данном направлении.

В настоящее время в педиатрии применяется концепция модифицирующих факторов, оказывающих влияние на течение и исход инфекционных заболеваний, в том числе, вызванных РС-вирусом [123]. Риск развития тяжелой РС-вирусной инфекции особенно высок среди недоношенных детей, детей с хроническими заболеваниями лёгких, патологией сердечно-сосудистой системы, а также с иммунодефицитами [86, 99, 100, 179, 198, 199], обуславливая высокую потребность в госпитализации, в том числе в отделение реанимации и интенсивной терапии, риск смертельных исходов [28, 51, 99, 100, 179, 182, 190].

Нам представлялось важным на данном этапе не только оценить аспекты течения острого вирусного бронхиолита у детей, сколько обозначить имеющиеся особенности данного состояния в зависимости от принадлежности госпитализированных пациентов к традиционным группам высокого риска развития тяжелых и осложненных форм заболеваний. Предпосылкой для такого подразделения явилось то, что вероятность тяжелого бронхиолита рассматривается в контексте наличия потенциальных предикторов тяжести у ребенка, при этом зачастую не оценивается возможность развития тяжелого состояния в случае их отсутствия.

С целью изучения влияния вышеуказанных факторов на течение бронхиолита, исследуемые распределены в две группы. В первую группу включены 34 пациента, имеющие один или несколько предикторов развития тяжелой формы бронхиолита, таких как рождение на сроке гестации менее 35 недель, вес при рождении менее 1 500 г, врожденный порок сердца (ВПС), бронхолегочная дисплазия (БЛД). Вторая группа (группа сравнения) представлена 90 детьми без установленных фоновых состояний, позволяющих отнести их к первой группе. Группы сформированы сопоставимыми по полу и возрасту, а

также по параметру отсутствия предшествующей эпидемиологическому сезону иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции: пассивная иммунопрофилактика паливизумабом (неполным курсом) выполнена всего одному ребенку из первой группы. Такое формирование групп стало возможным в связи с тем, что на момент проведения исследования в Забайкальском крае отсутствовала полноценно функционирующая региональная программа по иммунопрофилактике тяжелой РС-вирусной инфекции в группах высокого риска.

Благодаря проведенному анализу данного этапа исследования установлено, что в группе детей с факторами риска бронхиолит со статистически значимой разницей протекал чаще в тяжелых формах с субкомпенсированной и декомпенсированной степенью дыхательной недостаточности, обосновывая высокую вероятность госпитализации в отделение реанимации, потребность в кислородной терапии, а также необходимость в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких. Дети с предикторами тяжести требовали интенсификации метода кислородной терапии уже в первые 6 часов стационарного лечения в связи с нарастанием явлений дыхательной недостаточности и ухудшением характеристик газового состава крови (гипоксемия, нарастание гиперкапнии) [11, 43, 44]. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований Т. И. Калужских (2018), Д. Ю. Овсянниковым (2019), Р. Manzoni (2017), Р. А. Checchia (2017), О. Dumas (2019, 2022) и другими учеными [26, 86, 99, 100, 179, 198, 199].

Рассматривая тяжесть бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиолитом, мы следовали федеральным клиническим рекомендациям «Острый бронхиолит», в которых указано, что достоверных критериев тяжести острого бронхиолита к настоящему моменту не разработано, и для оценки его тяжести следует ориентироваться на степень дыхательной недостаточности [33]. С этой позиции значительный интерес представляло возможное использование на практике балльных шкал для объективизации тяжести пациентов и оценки тяжести бронхообструктивного синдрома, некоторые из которых позволяют определить не только потребность в госпитализации, но и объем терапии [32]. Для

оценки тяжести бронхиолита у детей первых двух лет жизни чаще применяется шкала респираторных нарушений RDAI [226], основанная на учете выраженности сухих свистящих хрипов и участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания; сумма баллов RDAI более 8 соответствует тяжелому бронхиолиту. В нашем исследовании общее количество по шкале RDAI у больных острым бронхиолитом отличалось между группами, составив для пациентов с предикторами тяжести 9 [8; 12] баллов, для пациентов без таковых – 4 [0; 8] балла ($p = 0,0001$).

В некоторые шкалы тяжести течения бронхиолита, такие как шкала, предложенная Gorelick M. H., Singh B. S. (2001) [56], включены не только параметры, позволяющие определить тяжесть дыхательных расстройств, но и факторы риска тяжелого заболевания, позволяющие рассматривать детей с предикторами тяжести как приоритетную группу для госпитализации. С учетом этой шкалы, закономерно, что среднее количество баллов в первой группе составило $(6,6 \pm 0,9)$ балла, во второй группе – $(4,7 \pm 0,9)$ балла ($p = 0,0001$).

Следовательно, балльные клинические шкалы являются простым, но достаточно эффективным методом для оценки тяжести бронхообструктивного синдрома, позволяющие объективизировать клиническую картину и могут быть более широко использованы при определении тяжести бронхиолита [32].

Важно отметить, что в проводимом исследовании дополнительным критерием тяжести при вирусном бронхиолите мы считали эпизоды апноэ даже при наличии в момент госпитализации признаков компенсированной дыхательной недостаточности. Эти дети ($n = 8$, 23,5 %) в последующем демонстрировали нарастание явлений дыхательной недостаточности (исключительно пациенты с предикторами тяжести).

В многочисленных работах показано, что на развитие тяжелой дыхательной недостаточности при РС-вирусной инфекции, а также на потребность в кислородотерапии, оказывают влияние малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность, прекращение грудного вскармливания в течение первых 2 месяцев жизни, внутриутробная пневмония и возраст на момент заболевания [51, 85, 86, 99, 100, 179, 198, 199]. В работе

И. В. Кршеминской и соавт. (2016) обнаружено, что большую значимость на развитие тяжелой дыхательной недостаточности при РС-вирусной инфекции, а также на потребность в кислородотерапии, оказывают влияние малый гестационный возраст, низкая масса тела при рождении, многоплодная беременность, прекращение грудного вскармливания в течение первых 2 месяцев жизни, внутриутробная пневмония и возраст на момент заболевания [51].

Однако, в анализируемых нами группах больных острым вирусным бронхолитом дети первых 3 месяцев жизни встречались с одинаковой частотой, не демонстрируя значимости в формировании тяжести заболевания.

Несмотря на установленную большую клиническую тяжесть инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом [182, 204], статистической значимости между группами с наличием и отсутствием факторов развития тяжелой формы заболевания в частоте обнаружения РНК РС-вируса по результатам проведенного нами исследования не выявлено.

Таким образом, помимо основных предикторов тяжести бронхолита, в том числе вызванного РС-вирусом, существуют и дополнительные (эндогенные) факторы риска развития тяжелых форм РС-вирусной инфекции, такие как возраст менее трех месяцев, задержка внутриутробного развития плода, многоплодная беременность, масса тела менее 5 кг, синдром Дауна, рождение за 6 месяцев до начала сезона РС-вирусной инфекции [51, 109]. В анализируемых нами группах больных острым вирусным бронхолитом данные критерии, если и встречались, то не демонстрировали значимости в формировании тяжести заболевания [11].

Согласно современным взглядам, респираторные вирусы могут играть роль непосредственного возбудителя пневмонии или выступать в качестве копатогена при бактериальной пневмонии, при этом одним из частых возбудителей считается РС-вирус, выявляющийся в 2,4–39,4 % случаев внебольничной пневмонии у детей раннего возраста [194]. Согласно официальной статистике, присоединение бактериальной пневмонии наблюдается при бронхолите менее чем в 1 % случаев; бактериемия регистрируется еще реже – у 0,3 % больных [33]. С этой

позиции нас интересовала частота развития пневмонии при вирусном бронхиолите.

В общей выборке частота развития пневмонии составила 20,9 %, согласовываясь с данными литературы, в соответствии с которыми в эпидемический сезон по РС-вирусной инфекции пневмония может встречаться в 19–54 % случаев [125]. При этом, частота пневмонии при бронхиолите у детей, независимо от факторов риска тяжелой формы заболевания, не различалась в группах ($p = 0,135$). Среди обследованных детей в одном случае заболевание осложнилось бактериальной пневмонией, сепсисом с синдромом полиорганной недостаточности.

Обнаруженная частота пневмонии может быть связана с ошибочным описанием рентгенологических исследований при бронхиолите, учитывая схожую картину диффузного, диффузно-очагового усиления легочного рисунка и постановкой диагноза «пневмония» без учета таких критериев, как выраженность лихорадочно-интоксикационного синдрома и изменений гемограммы. Хотя, именно учёт выраженности лихорадки в диагностике бактериальных осложнений имеет при бронхиолите первостепенное значение, на что указывают многие авторы [154, 193]. Кроме того, нами показано, что маркеры бактериальной инфекции, такие как уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, показатели нейтрофилов, лейкоцитов и СОЭ, используемые как показатели бактериальных осложнений при респираторных инфекциях, не отличались между группами исследуемых и часто соответствовали возрастным нормам, что не позволяет широко использовать их в ранней диагностике пневмонии. Аналогичные данные демонстрируют исследования R. T. Ericksen с соавторами (2019) [105]. Ряд исследований показали прогностическую значимость прокальцитонина не только в диагностике бактериальной пневмонии и сепсиса при бронхиолите [222], но и для уменьшения неоправданно широкого применения антибиотиков при вирусном бронхиолите [174].

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к выводу, что до настоящего времени убедительные клинические и инструментальные разграничения между

тяжелыми формами вирусного бронхиолита и пневмонией у детей раннего возраста отсутствуют, так как проявления данных состояний однотипны с доминированием дыхательной недостаточности и кислородозависимости пациентов.

Интерес к изучению факторов риска исходов РС-вирусной инфекции у детей очевиден, и дополнительные исследования для выяснения предикторов, связанных с тяжестью инфекции, формированием осложнений, неблагоприятными исходами, в том числе смертью при РС-вирусной инфекции проводятся зарубежом, в том числе с использованием многопараметрического анализа [191].

Проведенный нами анализ на этом этапе подтвердил важность учёта предикторов тяжести бронхиолита среди детей раннего возраста в связи со значительным риском развития в данной когорте пациентов тяжелых его форм, высокой потребностью госпитализации в отделение реанимации, развитием тяжелых форм дыхательной недостаточности, требующей кислородной поддержки, подтверждая данные многочисленных исследований [8, 28, 30, 36, 39, 42, 51, 86, 99, 179, 198, 199].

Вместе с тем, частота регистрации тяжелых форм бронхиолита среди детей, не имеющих традиционных предикторов тяжести заболевания (35,5 %) и напротив, развитие нетяжелых вариантов, даже в группах детей высокого риска (32,3 %), позволяет предположить генетически детерминированную вариабельность иммунного ответа, обуславливающую клинический полиморфизм проявлений РС-вирусной инфекций у детей. Данные результаты послужили обоснованием для следующего этапа нашей научной работы.

При остром вирусном бронхиолите генетические ассоциации с тяжестью и исходами заболевания в различных исследованиях уже установлены для ряда молекул, принимающих участие в иммунном ответе, все же общепризнано, что они должны продолжаться и подтверждаться в дальнейшем [119]. Считается, что более полная характеристика генетических детерминант с использованием полногеномного анализа приведет к лучшему распознаванию риска групп, и,

вероятно, будет способствовать разработке новых методов лечения респираторных инфекций [119]. Генетические маркеры предрасположенности к заболеванию, а также исследования по выявлению ассоциации SNP иммунорегуляторных молекул с тяжестью острого вирусного бронхолита в России до настоящего времени не проводились.

В качестве возможных генетических предикторов развития острого вирусного бронхолита выбраны SNP молекул иммунного ответа (*TNF α -308G>A*, *IL4-589C>T*, *IL10-592C>A*, *IL10-819C>T*, *IL10-1082G>A*, *IL-17A-197G>A*, *IL-17F-161His>Arg*, *TLR-2 Arg 753Gln*, *TLR-6 Ser 249Pro*) среди 106 детей (средний возраст $(4,2 \pm 3,7)$ мес.) из ранее анализируемой нами выборки пациентов. Популяционный состав исследованных пациентов был представлен русскими (европеоидами). Группу контроля составили 100 здоровых детей аналогичного возраста, не имевших признаков острой респираторной инфекции на момент обследования и указаний в анамнезе факта предшествующей РС-инфекции, а также не получавших пассивную иммунопрофилактику паливизумабом в текущий эпидемический сезон. Выбор анализируемых SNP обусловлен анализом имеющейся зарубежной литературы по данной проблематике.

Результаты выполненного молекулярно-генетического тестирования показали значимое различие частот в группе пациентов с острым бронхолитом, относительно здоровой популяции, для следующих аллелей и генотипов: *IL-10-592C>A*, *IL-10-819C>T*, *IL-17A-197G>A*, *IL-17F-161His>Arg*, *TLR-6 249Ser>Pro*, *TNF- α G308A* [14].

Так, нами выявлено, что среди больных острым бронхолитом в 1,4 раза чаще выявлялась аллель *C* и генотип *CC* гена *IL10-592 C>A* по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 10,24$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 16,13$; $p = 0,003$). Аналогичные данные получены В. Ноевее с соавт. (2004), показавшие, что дети, гомозиготные по аллелю *C* полиморфизма гена *IL10-592 C>A*, имели не только достоверную связь развития РС-вирусного бронхолита, но и более высокий риск госпитализации, чем гетерозиготные носители [146].

В исследованиях М. Korpіі с соавт. (2017) показано, что данный полиморфизм (rs 1800872), также как и *IL10-819C>T* (rs 1800871) и *IL10-1082G>A* (rs 1800896) взаимосвязаны с негладким катамнезом после перенесенного РС-вирусного бронхиолита: в возрасте от 2 до 3 лет практически треть носителей при комбинации IL-10 rs1800896, IL-10 rs1800871 и IL-10 rs1800872 AA+CT+CA (гаплотип АТА) страдали бронхиальной астмой по сравнению с носителями других гаплотипов [134]. На подобные результаты указывают исследователи [135, 150, 171]. Результаты нашей работы свидетельствуют, что встречаемость в основной группе носителей генотипа CC SNP-полиморфизма *IL10-819C>T* увеличивала риск развития острого бронхиолита; носители аллели C имели повышенный риск развития острого бронхиолита по сравнению с популяцией (OR = 1,92; ДИ 95 %: 1,28–2,86; p = 0,001) [14]. Связь полиморфизма гена *IL10-1082G>A* (rs 1800896) с развитием бронхиолита в нашем исследовании не выявлена. Похожие результаты демонстрируются работой А. Holster с соавторами (2018), согласно которым обнаружена ассоциация геноварианта GG *IL10-1082G>A* (rs 1800896) с риском развития бронхиолита риновирусной этиологии и не показаны подобные взаимосвязи между генотипами и показателями тяжести при РС-вирусной этиологии заболевания [172]. К сходным выводам пришла и группа ученых под руководством М. Helminen (2008), не выявившая различий в частотах аллелей и распределении генотипов полиморфизма *IL10-1082G>A* у детей при вирусном бронхиолите [128]. На подобные результаты указывают Е. Lauhkonen (2015), А. Holster (2019), Р. Koronen (2014) с соавторами [135, 150, 171].

Исследование полиморфизма генов *IL-17* выявило: наличие нормальной гомозиготы ассоциировано с риском развития заболевания в случае гена *IL-17A-197G>A* (OR = 1,97 [ДИ 95 %: 1,08–3,58]), гена *IL-17F-161His>Arg* (OR = 3,19 [ДИ 95 %: 1,80–5,67]). Мутантный генотип AA полиморфизма гена *IL-17A-197G>A* повышал вероятность развития бронхиолита относительно здоровой популяции в 3,7 раза (ДИ 95 %: 1,16–11,50, p = 0,001). Подобные работы по выявлению риска развития бронхиолита у носителей полиморфизма генов *IL-17*

малочисленны и преимущественно рассматриваются в контексте вероятных ассоциаций с отдалёнными поствирусными последствиями (бронхиальная астма, рецидивы бронхообструкции). Так, изыскания А. Holster с соавторами (2018) по изучению связи между полиморфизмом *IL-17A-197G>A* (rs2275913) и отдалёнными последствиями в проспективном наблюдении не выявило различий между детьми-носителями разных геновариантов по тяжести бронхиолита и по исходам к достижению возраста 5–7 лет, а к возрасту 11–13 лет носители геновариантов GA или AA реже страдали бронхиальной астмой [137]. Группой этих же ученых (2021) не продемонстрировано наличие ассоциаций полиморфизма гена *IL-17F-161His>Arg* (rs 763780) с нарушением функции легких после перенесенного бронхиолита у детей [138].

Согласно проведенному нами исследованию, генотип *SerSer TLR-6 249Ser>Pro* и гетерозиготный геновариант этого же полиморфизма увеличивали вероятность развития бронхиолита у детей в 5,1 и 2,2 раза соответственно ($p = 0,0005$). Ранние зарубежные работы продемонстрировали ассоциации с риском развития и/или тяжестью бронхиолита у детей для полиморфизмов в гене толл-подобных рецепторов, а именно: *TLR4* (rs 4986790) [67, 70, 74, 115], *TLR5* (rs 5744174) [218], *TLR9* (rs 5743836) [173], *TLR7* (rs 179008) [115], *TLR8* (rs 3761624). В то же время, трудами J. Zhou с соавторами (2016) показано, что полиморфизмы *TLR4 Asp299Gly*, *TLR4 Thr399Ile* не всегда ассоциируются с генетической восприимчивостью к тяжелой РС-вирусной инфекции [116]. Научные работы по изучению полиморфизма *TLR6* (rs 5743810) единичны. Так, встретившееся нам изыскание Е. Lauhkonen с соавт. (2016) показало ассоциацию данного полиморфизма с тяжелой формой бронхиолита [115], подтверждая полученные нами данные. Исследованиями этой же группы ученых (Е. Lauhkonen и соавт., 2016), аналогично полученным нами результатам, не обнаружено взаимосвязи SNP в гене *TLR2* (rs5743708) с развитием бронхиолита [14, 115].

Шанс развития острого бронхиолита, как показали наши результаты, был выше у носителей генотипа GG полиморфизма гена *TNF-α G308A* (OR = 4,33; ДИ 95 %: 2,41–7,76, $p < 0,0001$), повышая вероятность развития бронхиолита в

2 раза. Сходные результаты отмечены в работах J. A. Patel (2010) [152], B. Puthothu (2009) [75] с соавторами. Кроме того, в некоторых исследованиях обозначена взаимосвязь данного полиморфизма с неблагоприятными исходами в катамнезе (бронхиальная астма) [75].

Несмотря на раскрытую ассоциацию полиморфизма гена *IL-4 T-589C* (в т. ч. в виде однонуклеотидной замены rs 2243250) с тяжестью заболевания РС-вирусным бронхиолитом в работах Choi E. H. (2002), B. Hoesbee с соавторами (2003) [61, 73], наше исследование такой взаимосвязи не показало [14]. Аналогичные результаты (отсутствие ассоциаций между этим полиморфизмом и бронхиолитом) продемонстрированы в изысканиях B. Puthothu (2006) [69], N. Marr (2014) [66].

Резюмируя данный этап нашей работы, обнаруженные взаимосвязи полиморфизма иммунорегуляторных молекул с бронхиолитом подтверждают разнонаправленные результаты в различных популяциях, т. е. конкретный SNP может быть ассоциирован с развитием заболевания в одной популяции, но не иметь взаимосвязи с РС-инфекцией в другой.

Как известно, все исследованные нами молекулы (цитокины и толл-подобные рецепторы) являются важными участниками иммунного ответа на внедрение в организм инфекционного патогена. Различные варианты полиморфизма генов данных молекул могут обуславливать разные клинические вариации бронхиолита, а также приводить к различным исходам заболевания [61, 69, 70, 89, 115, 134, 135, 137, 142, 214, 217].

На современном этапе многие нозологические формы рассматриваются как многофакторные заболевания, поэтому для полного представления о механизмах формирования, в том числе и при прогнозировании риска развития болезни, необходимо учитывать межгенные взаимодействия [2, 21, 40, 41]. В связи с вышеуказанным нас интересовал анализ возможного межгенного участия изученных SNP в развитии заболевания. Кроме того, в доступной нам литературе подобные работы не встречались.

Согласно нашему исследованию, наиболее оптимальной моделью по исследуемым параметрам является 2-локусное сочетание *TNF- α G308A* $\times$ *IL-10 C592A* (OR = 5,69 [95 % ДИ 3,11–10,41], V = 0,41). Такой результат, несомненно, связан с ролью данных цитокинов в развитии воспалительного ответа на внедрение патогена [1, 4, 5, 6, 53, 76].

Таким образом, различные сочетания полиморфизмов данных генов цитокинов, в норме оказывающих антагонистическое воздействие друг на друга, может приводить к усилению эффектов одного из них и подавлению функции другого. При добавлении к вышеуказанной комбинации других вариантов полиморфизмов исследуемых генов цитокинов, результативность показали межгенные взаимодействия «*TNF- α G308A* $\times$ *IL-10 C592A* $\times$ *IL-17 A G197A*» и «*TNF- α G308A* $\times$ *IL-10 C592A* $\times$ *IL-17A G197A* $\times$ *IL-17F His161Arg*».

Сравнить полученные данные с результатами исследований на других популяционных выборках не представлялось возможным в виду того, что ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нами не обнаружены работы, посвященные анализу межгенных взаимодействий при остром вирусном бронхолите.

Таким образом, первоначальные исследования, проведенные среди пациентов с острым вирусным бронхолитом, показали разнообразие клинических его вариаций, которое, согласно полученным нами результатам, обусловлено генетически детерминированной вариабельностью иммунного реагирования на инфекцию [14]. Анализ доступной литературы в области иммуногенетики при вирусном бронхолите у детей, в том числе и при РС-вирусной инфекции продемонстрировал, что данная проблема разрабатывается без учета совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов, которые могут влиять на точность прогнозирования тяжести заболевания. Поэтому на следующем этапе нами проведены исследования взаимосвязи SNP генов изученных молекул иммунного ответа с развитием тяжелого бронхолита и наличием осложнений

(пневмонии), и предложены модели для их прогнозирования [11, 54, 55]. Аналогичные исследования ни зарубежом, ни в нашей стране, не проводились.

На этом этапе исследования больные были подразделены на подгруппы по клиническому критерию «тяжесть заболевания»: основную группу составили 34 ребенка с тяжелой формой бронхиолита, группа сравнения представлена 72 детьми с нетяжелыми вариантами заболевания.

В качестве потенциальных прогностических критериев первоначально оценивалось 47 анамнестических, клинических, традиционных лабораторных и молекулярно-генетических параметров. Однако, при проведении анализа из всего многообразия изученных нами молекулярно-генетических параметров в подгруппах тяжелых и нетяжелых форм бронхиолита выявлены статистически значимые различия только для SNP гена *IL10-592C>A*, который в последующем явился составляющим звеном прогностической модели по прогнозированию тяжести острого вирусного бронхиолита.

При тяжелых формах бронхиолита у детей чаще регистрировался генотип *CC* полиморфизма *IL10-592C>A*, а мутантный генотип (*AA*) выявлялся исключительно в этой группе больных, увеличивая риск развития тяжелого заболевания в 16 раз (ОШ = 16,11; 95 % ДИ 0,81–121,22, $p = 0,02$). Полученные результаты подтверждаются исследованиями, ранее проведенными в Тайване и Китае [91, 102]. В. Ноевее и соавторами отмечена взаимосвязь между обнаружением гомозиготных аллелей гена *IL-10* и высокой частотой госпитализации по поводу РС-бронхиолита [146].

В конечном варианте разработанной многофакторной прогностической модели, кроме выше указанного полиморфизма гена *IL10-592C>A*, нами включены такие традиционные критерии, как недоношенность, БЛД, гемодинамически значимые пороки сердца, вес при рождении менее 1 500 г, учитывая их значимость в определении тяжести болезни [11, 86, 99, 100, 179, 198, 199].

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития тяжелой формы острого вирусного бронхиолита на учете

данных о наличии у пациента ВПС, БЛД, срока гестации к рождению менее 35 недель, массы тела менее 1 500 г, геноварианта SNP гена *IL10-592C>A*. При значении коэффициента, равного 0,26 и более, констатируется высокий риск развития у ребенка тяжелой формы острого вирусного бронхолита. С помощью программы ЭВМ осуществляется упрощение математического расчета данного показателя [55].

Мы полагаем, что использование данного алгоритма позволит оценить вероятность развития тяжелой формы бронхолита даже среди пациентов без традиционных предикторов тяжести.

Общеизвестно, что заболеваемость внебольничной пневмонией (ВП) в течение года коррелирует с сезонным повышением уровня острых респираторных заболеваний [20]. При этом самым частым возбудителем у детей первых лет жизни является респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус), выявляющийся в 2,4–39,4 % случаев ВП [194]. Результаты собственных исследований подтверждают имеющиеся данные о роли РС-вируса в развитии ВП [11].

С целью выявления взаимосвязи SNP генов исследованных нами молекул иммунного ответа с наличием осложнений (пневмонии), клиническая группа распределена по критерию «наличие внебольничной пневмонии». Основную группу исследуемых составили 27 детей, которым установлен диагноз внебольничной пневмонии как осложнение острого вирусного бронхолита. Группу сравнения составили 79 детей со среднетяжелым и тяжелым течением неосложненного острого вирусного бронхолита.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что из всех исследуемых полиморфизмов генов цитокинов, статистически значимые различия в случае формирования осложнений при бронхолите установлены только для SNP гена *IL10-819 C>T*. Гомозиготный мутантный генотип *TT* гена *IL10-819 C>T* в 7 раз чаще выявлялся при осложнённом течении заболевания (ОШ = 41,46; 95 % ДИ 8,42–204,12, $p < 0,0001$) и был ассоциирован с развитием пневмонии при вирусном бронхолите.

Роль *IL-10* в развитии осложнений продемонстрирована для многих респираторных инфекций, в том числе и для COVID-19 [84, 129], а также в модели пневмонии на экспериментальных животных, вызванной *Streptococcus pneumonia* (S. E. Clark и соавт., 2020; N. Siwapornchai и соавт., 2020) [110, 136]. Кроме того, по мнению G. T. Rijkers (2019), генетические дефекты в *IL-10* связаны с повышенной восприимчивостью к пневмонии [186].

Принимая во внимание данные литературы, свидетельствующие об активном участии в воспалительных процессах нижних дыхательных путей *TNF-α* и *IL-4*, в частности их влияние на развитие тяжелой пневмонии при РС-вирусной инфекции [66, 143, 215, 220], мы учли их возможное участие в патогенезе ВП при остром вирусном бронхолите и включили в прогностическую модель.

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития ВП при остром вирусном бронхолите, в которое включено указание на наличие предикторов, влияющих на вероятность развития бактериальных осложнений, таких как недоношенность, низкая масса тела при рождении, БЛД и гемодинамически значимые ВПС (общеизвестна их роль в восприимчивости и утяжелении течения бактериальных инфекций респираторного тракта, в том числе пневмонии). Значение коэффициента, равное 0,28 и более, соответствует риску развития ВП у ребенка с острым вирусным бронхолитом. Для удобства использования прогностической модели создана программа для ЭВМ [54].

Мы полагаем, что внедрение данного алгоритма в клиническую практику для группы детей в возрасте 0–2 года с клиникой острого бронхолита позволит сократить имеющуюся гипердиагностику пневмоний, учитывая сложность ее интерпретации при данном состоянии, и уменьшить необоснованное использование системной антибактериальной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении хотелось бы отметить, что интерес к проблеме вирусного бронхиолита, в том числе вызванного РС-вирусом, в педиатрическом сообществе возник давно и до настоящего времени сохраняется в связи с высокой заболеваемостью, на уровень которой существенно не может оказать влияние иммунопрофилактика РС-вирусной инфекции. Последняя, как известно, направлена лишь на некоторые группы повышенного риска с целью уменьшения вероятности развития тяжелых форм РС-вирусного бронхиолита и смертельных исходов.

Проведенное нами исследование по выявлению молекулярно-генетических предикторов развития острого вирусного бронхиолита у детей, а также оценка вклада сочетанного действия генов, позволит расширить понимание в механизмах развития заболевания. Внедрение в медицинскую практику персонализированного подхода диагностики предрасположенности к развитию острого вирусного бронхиолита, основанного на молекулярно-генетическом тестировании, будет способствовать ранней стратификации пациентов на группы высокого и невысокого риска формирования тяжелых и осложненных форм заболевания, в том числе с применением предложенных нами программ прогнозирования. Использование подобного подхода позволит не только своевременно прогнозировать риск развития тяжелого бронхиолита у детей, но и на основе учета молекулярно-генетических критериев может способствовать расширению перечня показаний для пассивной иммунизации РС-вирусной инфекции, в том числе с целью уменьшения экономического бремени данного заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Острый бронхиолит у детей в Забайкальском крае обусловлен моновирусной инфекцией (67,7 %), вызванной преимущественно РС-вирусом (62,1 %). Тяжесть бронхиолита определяется дыхательной недостаточностью, наиболее выраженной у больных с традиционными предикторами тяжести ($p < 0,05$). При наличии факторов риска у детей формируется более частая потребность в госпитализации в отделение реанимации ($p = 0,004$), проведении кислородной терапии ($p = 0,0001$), вентиляции легких в первые 6 часов госпитализации ($p = 0,028$) независимо от этиологии бронхиолита. У каждого третьего ребенка без традиционных предикторов развивается тяжелая форма вирусного бронхиолита. Частота пневмонии при остром вирусном бронхиолите у детей не зависит от наличия фоновых состояний ($p = 0,498$).

2. Шанс развития острого вирусного бронхиолита повышается у носителей SNP генотипа *CC гена IL10-592C>A* ($OR = 2,00$), мутантного генотипа *TT гена IL10-819C>T* ($OR = 2,79$ [1,04–7,43]), генотипа *CC гена IL10-819C>T* ($OR = 1,66$ [0,91–3,01]), генотипа *GG гена TNF- α G308A* ($OR = 4,33$ [2,41–7,76], *G-аллели гена TNF- α G308A* ($OR = 2,63$ [1,66–4,18]), мутантного генотипа *AA IL-17A-197G>A* ($OR = 3,65$ [1,16–11,50]), генотипа *HisHis гена IL-17F-161His>Arg* ($OR = 3,19$ [1,80–5,67]), генотипа *SerSer гена TLR-6 249Ser>Pro* ($OR = 5,1$ [1,54–3,92]), *Ser-аллели гена TLR-6 249Ser>Pro* ($OR = 2,46$ [1,54–3,92]). Наиболее значимой при этом является комбинация двух локусов SNP «*TNF- α G308A* $\times$ *IL-10 C592A*» ($OR = 5,69$; [3,11–10,41], $V = 0,41$).

3. Вероятность формирования тяжелой формы вирусного бронхиолита обуславливает носительство генотипа *AA гена IL10-592C>A* ($OR = 16,11$ [0,81–121,22]), а наличие генотипа *TT гена IL10-819C>T* повышает риск развития пневмонии ($OR = 16,11$ [0,81–121,22]).

4. У детей независимо от преморбидного фона при прогнозировании тяжелой формы острого вирусного бронхиолита помимо оценки традиционных предикторов в качестве дополнительного маркера следует учитывать

носительство мутантного генотипа *AA* гена *IL10-592C>A*. Для оценки риска развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите таким маркером может служить носительство мутантного генотипа *TT* гена *IL10-819C>T*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группе здоровых детей преимущественно первого года жизни в предэпидемический сезон по заболеваемости РС-вирусной инфекцией, независимо от фоновых состояний, можно использовать генотипирование для определения SNP *IL10-592C>A*, *TNF- α G308A*.

Носители генотипа *AA* гена *IL10-592C>A*, генотипа *GG*, *G*-аллели гена *TNF- α G308A*, относящиеся к категории высокого риска заражения РС-вирусом и развития тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, могут подлежать первоочередной иммунопрофилактике против РС-вирусной инфекции.

Носители генотипа *AA* гена *IL10-592C>A*, не относящиеся к категориям высокого риска заражения РС-вирусом и не подлежащие охвату пассивной иммунизацией в Российской Федерации, могут рассматриваться в качестве кандидатов по включению в национальную программу профилактики тяжелой РС-вирусной инфекции.

2. С целью оценки риска развития тяжелой формы острого вирусного бронхолита у детей первого года жизни при состоявшемся заболевании, независимо от преморбидного фона, целесообразно генотипирование для определения SNP гена *IL10-592 C>A*. Вероятно, что обнаружение геноварианта *AA* гена *IL10-592C>A* позволит применить стратегию приоритетной госпитализации и индивидуального мониторинга за показателями дыхательной функции в стационаре для коррекции программы терапии.

3. Для своевременного прогнозирования тяжелой формы острого бронхолита наряду с оценкой традиционных предикторов рекомендуется учет SNP гена *IL10-592C>A* с помощью предложенной программы для ЭВМ.

4. У больных острым бронхолитом с целью прогнозирования пневмонии рекомендуется использовать разработанную программу для ЭВМ, позволяющую на основе учета индивидуальной генетической предрасположенности (SNP гена *IL10-819C>T*, *TNF α -308G>A*, *IL4-589C>T*) и оценки традиционных предикторов тяжести определить степень риска

формирования пневмонии, что позволит избежать гипердиагностики и необоснованного назначения антибактериальной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты по оценке индивидуального риска развития острого вирусного бронхолита у детей, в том числе ассоциированного с РС-вирусом, основанного на учете SNP генов иммунорегуляторных молекул, требуют дальнейшего продолжения исследований в этом направлении на выборках других популяций большего объема, чтобы подтвердить выявленные закономерности и тенденции, а также оценить эффективность предложенных прогностических моделей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

РС-вирус	респираторно-синцитиальный вирус
БЛД	бронхолегочная дисплазия
ВПС	врожденный порок сердца
ДИ	доверительный интервал
ДН	дыхательная недостаточность
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
МТР	масса тела при рождении
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	отношение шансов
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СГ	срок гестации
СМП	скорая медицинская помощь
СПОН	синдром полиорганной недостаточности
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
IL	Интерлейкин
CPAP (continuous positive airway pressure)	разновидность неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях
SpO ₂	сатурация кислорода, показатель насыщения гемоглобина кислородом
OR	относительный риск
RDAI	Respiratory Distress Assessment Instrument
SNP	однонуклеотидная замена
TLR	Толл-рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллельный полиморфизм генов цитокинов при туберкулезе легких / И. О. Наследникова, О. И. Уразова, О. В. Воронкова [и др.]. – DOI: 10.1007/s10517-009-0674-0 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.148, № 8. – С. 137–142.
2. Анализ межгенных и ген-средовых взаимодействий, предрасполагающих к бронхиальной астме / Б. Ц. Батожаргалова, Н. В. Петрова, Е. С. Тимковская [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С. 46–55.
3. Бабаченко, И. В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / И. В. Бабаченко, Е. Д. Орлова, Ю. В. Лобзин. – DOI: [org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46](https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46) // Журнал инфектологии. – 2022. – № 14 (2). – С. 39–46.
4. Байгозина, Е. А. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин // Пульмонология. – 2008. – №. 1. – С. 116–120.
5. Байке Е. В. Цитокиновый профиль крови в зависимости от полиморфизма генов цитокинов у больных хроническим гнойным средним отитом / Е. В. Байке, О. И. Уразова // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17 (1). – С. 24–35.
6. Байке, Е. В. Частота полиморфизма генов IL-1 β , IL-6, IL-10 и TNF- α у больных хроническим гнойным средним отитом / Е. В. Байке, Ю. А. Витковский. – Текст : электронный // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2015. – № 1. – С. 94–98. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2015-god/chastota-polimorfizma-genov-il-1b-il-6-il-10-i-tnf-u-bolnyh-hronicheskim-gnojnym-srednim-otitom> (дата обращения 21.02.2021).
7. Баранов, В. С. Геном человека, эпигенетика многофакторных болезней и персонифицированная медицина / В. С. Баранов, Е. В. Баранова // Биосфера. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 76–85.

8. Богданова, А. В. Бронхиолиты у детей / А. В. Богданова, О. С. Бугаева // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 2, № 1 (37). – С. 23–24.
9. Бодиенкова, Г. М. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (обзор) / Г. М. Бодиенкова, Ж. В. Титова. – Текст : электронный // Успехи современного естествознания. – 2015. – № 1-4. – С. 616–620. – URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866> (дата обращения: 04.11.2022).
10. Бочкарева, Л. С. Возможности прогнозирования тяжести течения вирусного бронхиолита у детей / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова // Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому : материалы 7-й Межрегиональной научно-практической конференции, 06 октября 2022 г. – Чита : Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2022. – С. 54–56.
11. Бочкарева, Л. С. Клинические особенности острого вирусного бронхиолита у детей с предикторами тяжести / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова. – DOI: 10.52485/19986173_2022_1_71. – Текст : электронный // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2022. – № 1. – С. 71–80. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2022-god/1031/9.pdf> (дата обращения 21.02.2022).
12. Бочкарева, Л. С. Прогнозирование тяжести вирусного бронхиолита у детей / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова, А. М. Миromanов // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – № 7 (3). – С. 98–109.
13. Бочкарева, Л. С. Распространённость респираторно-синцитиального вируса среди госпитализированных детей с респираторной вирусной инфекцией / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова, Е. В. Веселова // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии, 26 октября 2018 г. / под редакцией Н. В. Ларёвой, Читинская государственная медицинская академия. –

Чита : Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2018. – С. 142–143.

14. Бочкарева, Л. С. Роль полиморфизма генов некоторых молекул иммунного ответа в развитии острого вирус-индуцированного бронхиолита / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова, А. М. Миromanов // Журнал инфектологии. – 2022. – № 14 (4). – С. 77–87.

15. Бочкарева, Л. С. Характер течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова, И. В. Витовский // Забайкальский медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 48–49.

16. Бочкарева, Л. С. Характеристика эпидемического подъема заболеваемости респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией в Забайкальском крае / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, 24–26 мая 2021 г. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2021. – С. 28–29.

17. Бочкарева, Л. С. Этиологическая структура острого бронхиолита у госпитализированных детей в г. Чите / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова // Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика : сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 07–09 сентября 2020 г. / под ред. В. И. Покровского. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2020. – С. 38.

18. Бронхолегочная дисплазия / под редакцией Д. Ю. Овсянникова, Н. А. Геппе, А. Б. Малахова, Д. Н. Дегтярева. – Москва : ООО «СевентПринт», 2022. – С. 176. – ISBN: 978-5-91556-726-8.

19. Вдович, О. В. Ювенильный ревматоидный артрит: молекулярно-генетические факторы риска, особенности течения в зависимости от полиморфизма гена IL17 / О. В. Вдович // Россия молодая: передовые технологии – в промышленность. – 2011. – № 2. – С. 168–170.

20. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство / Н. А. Геппе, Л. В. Козлова, Е. Г. Кондюрина [и др.]. – Москва : МедКом-Про, 2020. – 80 с. – ISBN 978-5-9500978-3-6.

21. Гареева, А. Э. Роль межгенных взаимодействий генов нейротрофической и нейромедиаторной системы в развитии предрасположенности к параноидной шизофрении / А. Э. Гареева, Э. К. Хуснутдинова // Генетика. – 2020. – Т. 56, № 1. – С. 89–97.

22. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф. Ф. Ризванова, О. И. Пикуза, Р. А. Файзуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – Т. 6, № 45. – С. 41–43.

23. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В. С. Баранов [и др.] ; под ред. В. С. Баранова. – Санкт-Петербург : Изд-во Н-Л, 2009. – 527 с. – ISBN 978-5-94869-084-1.

24. Делягин, В. М. Острый бронхиолит у детей / В. М. Делягин // Медицинский совет. – 2013. – № 1-1. – С. 64–68.

25. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста / Л. М. Цыбалова, Е. А. Смородинцева, Л. С. Карпова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 56.

26. Калужских, Т. И. Клинико-эпидемиологические аспекты респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / Т. И. Калужских, Д. А. Лусникова, Е. Г. Зайцева // Медицинское образование сегодня. – 2018. – № 4 (4). – С. 22–32.

27. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с. – ISBN 978-5-93929-171-2.

28. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей / Д. Ю. Овсянников, Н. М. Агарков, Д. И. Кича [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 98–106.

29. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни / И. В. Бабаченко, О. В. Самодова, В. А. Анохин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 70–76.

30. Клинико-этиологические особенности острого бронхиолита у детей в Новосибирске / Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, А. В. Васюнин [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 1 (24). – С. 11–15.

31. Клинические и патогенетические закономерности гриппа А H1N1/09 / под ред. А. В. Говорина. – Новосибирск : Наука, 2015. – 297 с. – ISBN 978-5-02-019208-9.

32. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста / Е. М. Камалтынова, И. Ф. Деев, О. С. Федорова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 143–155.

33. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острый бронхит» : [разработчик Союз педиатров России ; Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ (год утверждения (частота пересмотра): 2021)]. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/360_2 (дата обращения: 09.11.2021). – Текст : электронный.

34. Койчубеков, Б. К. Математические методы прогнозирования в медицине / Б. К. Койчубеков, М. А. Сорокина, К. Э. Мхитарян // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 4. – С. 29–36.

35. Костюк, С. А. Предиктивная медицина и методы генетического тестирования / С. А. Костюк // Медицинские новости. – 2016. – № 4. – С. 11–14.

36. Котлова, В. Б. Клинико-лабораторные особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей первого года жизни / В. Б. Котлова,

Н. А. Старчикова, С. Е. Стахурлова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 4. – С. 4–7.

37. Кривицкая, В. З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Особенности патогенеза, стратегия профилактики и лечения / В. З. Кривицкая // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 35–43.

38. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с. – ISBN: 978-5-9566-0253-9.

39. Кулиниченко, Т. В. Респираторная синцитиальная инфекция у детей: новые исследования / Т. В. Кулиниченко. – Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 6. – С. 70–76.

40. Межгенные взаимодействия и вклад полиморфных локусов генов KCNJ11, ADIPOQ, оментина, лептина, TCF7L2 и PPAR γ в развитие сахарного диабета 2-го типа в кыргызской популяции: предварительные результаты исследования по типу случай-контроль с использованием MDR-анализа / Ж. Т. Исакова, Э. Т. Талайбекова, Б. Ж. Жыргалбекова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, №4. – С. 216–225.

41. Модели межгенных взаимодействий генов провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF α у больных ревматоидным артритом / Д. С. Сташкевич, С. В. Беляева, Е. Б. Хромова, А. Л. Бурмистрова. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 85. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28122> (дата обращения: 23.10.2021).

42. Овсянников, Д. Ю. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская. – Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 2. – С. 34–49.

43. Особенности клинического течения РС-вирусной инфекции у детей в группах риска / Н. А. Мироманова, Л. С. Бочкарева, Л. А. Зверева [и др.] // Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и ВИЧ - инфекции:

современные технологии эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики : материалы Межрегиональной научно-практической конференции, посвященная 60-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской Государственной Медицинской Академии, 07–08 сентября 2017 г. – Чита : Читинская государственная медицинская академия, 2017. – С. 32–34.

44. Особенности течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции среди госпитализированных пациентов детского возраста / Л. С. Бочкарева, Н. А. Миromanова, А. Н. Татарников, Г. В. Веселкова // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 56–57.

45. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика : клиническое руководство / Н. А. Геппе, Л. В. Козлова, А. В. Горелов [и др.]. – Москва. – МедКом-Про, 2018. – 200 с. – ISBN 978-5-9500978-0-5.

46. Острый бронхиолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. К. Таточенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 12 (4). – С. 441–446.

47. Персонализированная медицина: современное состояние и проблемы / И. И. Дедов, А. Н. Тюльпаков, В. П. Чехонин [и др.] / Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 4–12.

48. Полиморфизм генов и внебольничная пневмония у детей / Ф. Ф. Ризванова, О. И. Пикуза, Е. В. Генералова [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – Т. 8, № 8. – С. 70–74.

49. Пузырева, Л. В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л. В. Пузырева, А. Д. Сафонов // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 103–108.

50. Распространенность РС-вирусной инфекции и других ОРВИ не гриппозной этиологии у детей и взрослых в регионах России в 2014–2016 годах / Л. С. Карпова, Е. А. Смородинцева, Т. И. Сысоева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 2, № 99. – С. 16–26.

51. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения / И. В. Кршеминская, Д. Ю. Овсянников, Д. Н. Дегтярев, Е. А. Дегтярева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2 (12). – С. 67–80.

52. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л. В. Ковальчук, О. А. Свитич, Л. В. Ганковская [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 147–153.

53. Рыдловская, А. В. Функциональный полиморфизм гена TNF α и патология / А. В. Рыдловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 1–10.

54. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2021668511 Российская Федерация. Программа для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхолитом: № 2021667682 : заявл. 08.11.2021 : опубл. 17.11.2021 / Бочкарева Л. С., Миromanова Н. А., Миromanов А. М., Мудров В. А. ; правообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

55. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021680524 Российская Федерация. Программа для прогнозирования вероятности развития тяжелого течения острого бронхолита у детей : № 2021669187 : заявл. 25.11.2021 : опубл. 10.12.2021 / Бочкарева Л. С., Миromanова Н. А., Миromanов А. М., Мудров В. А.; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 1 с.

56. Селбст, С. М. Неотложные состояния при патологии дыхательной системы. Секреты неотложной педиатрии / С. М. Селбст, К. Кронэн // пер. с англ. : под ред. Шабалова Н. П. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 479 с. – ISBN 5-98322-151-5.

57. Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, В. К. Таточенко [и др.]. – DOI: 10.15690/pf.v16i6.2071 // Педиатрическая фармакология. – 2019. – №16 (6). – С. 339–348.
58. Современные подходы к диагностике и лечению острого бронхиолита у детей раннего возраста / А. Б. Малахов, А. Е. Анджель, И. В. Озерская [и др.] // Лечебное дело. – 2020. – № 4. – С. 54–59.
59. Таточенко, В. К. Болезни органов дыхания у детей: практическое руководство / В. К. Таточенко. – Москва : ПедиатрЪ, 2012. – 479 с.– ISBN 978-5-904753-37-5.
60. A brief review of influenza virus infection / M. Javanian, M. Barary, S. Ghebrehewet [et al.] // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93(8). – P. 4638–4646.
61. A common haplotype of interleukin-4 gene IL4 is associated with severe respiratory syncytial virus disease in Korean children / E. H. Choi, H. J. Lee, T. Yoo, S. J. Chanock. // J Infect Dis. – 2002. – Vol. 186. – P. 1207–1211.
62. A systematic review of clinical practice guidelines for the diagnosis and management of bronchiolitis / A. Kirolos, S. Manti, R. Blacow [et al.] // J Infect Dis. – 2020. – Vol. 222. – P. 672–679.
63. Abul-Husn, N. S. Personalized medicine and the power of electronic health records / N. S. Abul-Husn, E. E. Kenny // Cell. – 2019. – Vol. 177 (1). – P. 58–69.
64. Acute bronchiolitis during the COVID-19 pandemic / P. Flores-Pérez, N. Gerig, M. I. Cabrera-López [et al.] // Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). – 2021. – P. S0213–005X(21)00208-1.
65. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection / R. Fan, B. Wen, W. Liu [et al.] // Cytokine. – 2018. – Vol. 103. – P. 57–62.
66. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: a candidate gene case-control study / N. Marr, A. F. Hirschfeld, A. Lam [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (6). – P. e100269.

67. Association between common toll-like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease / G. Tal, A. Mandelberg, I. Dalal [et al.] // *J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 189 (11). – P. 2057–2063.
68. Association between interleukin-17A gene polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis / M. Zhu, T. Wang, R. Chen [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 34 (2). – P. 115–123.
69. Association between severe respiratory syncytial virus infection and IL13/IL4 haplotypes / B. Puthothu, M. Krueger, J. Forster, A. Heinzmann // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 438–441.
70. Association between single nucleotide polymorphisms in TLR4, TLR2, TLR9, VDR, NOS2 and CCL5 genes with acute viral bronchiolitis / A. E. Alvarez, F. A. L. Marson, C. S. Bertuzzo [et al.] // *Gene.* – 2018. – Vol. 645. – P. 7–17.
71. Association of polymorphisms in inflammatory cytokines encoding genes with severe cases of influenza A/H1N1 and B in an Iranian population / M. Keshavarz, H. Namdari, M. Farahmand [et al.] // *Virol J.* – 2019. – Vol. 16. – P. 79.
72. Association of serum albumin with apnea in infants with bronchiolitis: a secondary analysis of data from the MARC-35 study / J. M. Mansbach, R. J. Geller, K. Hasegawa [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2019. – Vol. 2 (7). – P. e197100.
73. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms / B. Hoebee, E. Rietveld, L. Bont [et al.] // *J Infect Dis.* – 2003. – Vol. 187. – P. 2–11.
74. Association of TLR4 polymorphisms with symptomatic respiratory syncytial virus infection in high-risk infants and young children / A. A. Awomoyi, P. Rallabhandi, T. I. Pollin [et al.] // *J Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 3171–3177.
75. Association of TNF-alpha with severe respiratory syncytial virus infection and bronchial asthma / B. Puthothu, S. Bierbaum, M. V. Kopp [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2009. – Vol. 20 (2). – P. 157–63.
76. Autoimmunity and tuberculosis. Opposite association with TNF polymorphism / P. Correa, L. Gomez, J. Cadena, J. Anaya // *J Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32 (2). – P. 219–224.

77. Biological factors that may impair transplacental transfer of RSV antibodies: Implications for maternal immunization policy and research priorities for low- and middle-income countries / J. E. Atwell, C. S. Lutz, E. G. Sparrow, D. R. Feikin // *Vaccine*. – 2022. – Vol. 40 (32). – P. 4361–4370.

78. Bronchiolitis associated with *mycoplasma pneumoniae* infection in infants in Foshan China: an epidemiologic study / C. Chen, C. Lin, X. Zhong [et al.] // *Sci Monit*. – 2021. – Vol. 27. – P. e928148.

79. Bronchiolitis in children: diagnosis and management., London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE Guideline). – 2021. – № 9. – P. 26. – ISBN-13: 978-1-4731-1162-2.

80. Buendía, J. A. Costs of respiratory syncytial virus hospitalizations in Colombia / J. A. Buendía, D. G. Patiño // *Pharmacoecon Open*. – 2021. – Vol. 5 (1). – P. 71–76.

81. Burden of disease and change in practice in critically ill infants with bronchiolitis / L. J. Schlapbach, L. Straney, B. Gelbart [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 49 (6). – P. 1601648 (11).

82. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman // *Semin Immunopathol*. – 2017. – Vol. 39 (5). – P. 529–539.

83. Chatterjee, A. Current state of respiratory syncytial virus disease and management / A. Chatterjee, K. Mavunda, L. R. Krilov // *Infect Dis Ther*. – 2021. – Vol. 10. – P. P. 5–16.

84. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1054–1062.

85. Clinical epidemiological characteristics and risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in Vietnamese children / S. N. Nguyen, T. N. T. Nguyen, L. T. Vu, T. D. Nguyen // *Int J Pediatr*. – 2021. – Vol. 1 – P. 1–6.

86. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis / S. L. Ralston, A. S. Lieberthal, H. C. Meissner [et al.] // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134 (5). – P. 1474–1502.
87. Common human toll-like receptor 4 polymorphisms-role in susceptibility to respiratory syncytial virus infection and functional immunological relevance / S. C. Paulus, A. F. Hirschfeld, R. E. Victor [et al.] // *Clin Immunol*. – 2007. – Vol. 123. – P. 252–257.
88. Comparison of clinically related factors and treatment approaches in patients with acute bronchiolitis / Ö. Üzümlü, A. Kanık, K. Eliaçık [et al.] // *Türk Pediatri Ars*. – 2020. – Vol. 55 (4). – P. 376–385.
89. Comparison of cytokine expression profiles in infants with a rhinovirus induced lower respiratory tract infection with or without wheezing: a comparison with respiratory syncytial virus / D. E. Roh, S. H. Park, H. J. Choi, Y. H. Kim // *Korean J Pediatr*. – 2017. – Vol. 60 (9). – P. 296–301.
90. Consequences of COVID-19 pandemic over acute bronchiolitis hospitalizations in the center and east of Spain / J. M. Rius-Peris, J. Lucas-García, M. García-Peris [et al.] // *An Pediatr (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 95 (5). – P. 345–353.
91. Correlation between female sex, IL28B genotype, and the clinical severity of bronchiolitis in pediatric patients / P. Astudillo, J. Angulo, K. Pino [et al.] // *Pediatr Res*. – 2020. – Vol. 87 (4). – P. 785–795.
92. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a chinese population / M. Xie, B. Cheng, Y. Ding [et al.] // *Biosci Rep*. – 2019. – Vol. 39 (2). – P. BSR20181987.
93. Cunningham, S. Critical care thresholds in children with bronchiolitis / S. Cunningham // *Am J Perinatol*. – 2020. – Vol. 37 (02). – P. 42–45.
94. Cytokine gene polymorphism in human disease: on-line databases / J. Bidwell, L. Keen, G. Gallageher [et al.] // *Genes and Immunity*. – 1999. – Vol. 1. – P. 3–19.

95. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life / M. Castro, T. Schweiger, H. Yin-Declue [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122 (4). – P. 726–733.
96. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 / P. Song, W. Li, J. Xie [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2020. – Vol. 509. – P. 280–287.
97. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia / X. Sun, T. Wang, D. Cai [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 38–42.
98. Cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infections: a functional role of mast cells / B. Hafezi, L. Chan, J. P. Knapp [et al.] // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (7). – P. 1761.
99. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases / P. Manzoni, J. Figueras-Aloy, E. A. F. Simões [et al.] // *Infect Dis Ther.* – 2017. – Vol. 6. – P. 383–411.
100. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease / P. A. Checchia, B. Paes, L. Bont [et al.] // *Infect Dis Ther.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 37–56.
101. Detection of ON1 and novel genotypes of human respiratory syncytial virus and emergence of palivizumab resistance in Lebanon / H. Abou-El-Hassan, E. Massaad, N. Soudani [et al.] // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14 (2). – P. e0212687 (p18).
102. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation / C. H. Liu, S. W. Kuo, W. J. Ko [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 1021.
103. Eisenhut, M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review / M. Eisenhut // *Crit Care.* – 2006. – № 10 (4). – P. R107.

104. Emergence of SARS-CoV-2 Variants in the World: How Could This Happen? / A. Parra-Lucares, P. Segura, V. Rojas [et al.] // *Life* (Basel). – 2022. – Vol. 12 (2). – P. 194.

105. Ericksen, R. T. The use of procalcitonin for prediction of pulmonary bacterial coinfection in children with respiratory failure associated with viral bronchiolitis / R. T. Ericksen, C. Guthrie, T. Carroll // *Clin Pediatr* (Phila). – 2019. – Vol. 58 (3). – P. 288–294.

106. Etiologies of hospitalized acute bronchiolitis in children 2 years of age and younger: a 3 years' study during a pertussis epidemic / S. Chen, Y. Wang, A. Li [et al.] // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 621381.

107. Etiology, clinical characteristics and coinfection status of bronchiolitis in Suzhou / J. Tan, J. Wu, W. Jiang [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 35.

108. Evaluation of interleukin 28B single nucleotide polymorphisms in infants suffering from bronchiolitis / C. Scagnolari, F. Midulla, E. Riva [et al.] // *Virus Res*. – 2012. – Vol. 165 (2). – P. 236–240.

109. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries / M. S. Luna, P. Manzoni, B. Paes [et al.] // *Paediatr Respir Rev*. – 2020. – Vol. 33. – P. 35–44.

110. Extracellular adenosine enhances the ability of PMNs to kill *Streptococcus pneumoniae* by inhibiting IL-10 production / N. Siwapornchai, J. N. Lee, E. Y. I. Tchalla [et al.] // *J Leukoc Biol*. – 2020. – Vol. 108 (3). – P. 867–882.

111. Fensterl, V. Interferons and viral infections / V. Fensterl, G. C. Sen // *Biofactors*. – 2009. – Vol. 35. – P. 14–20.

112. Fleming, D. M. Mortality in children from influenza and respiratory syncytial virus / D. M. Fleming, R. S. Pannell, K. W. Cross // *J Epidemiol Community Health*. – 2005. – № 59 (7). – P. 586–90.

113. Florin, T. A. Viral bronchiolitis / T. A. Florin, A. C. Plint, J. J. Zorc // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389 (10065). – P. 211–224.

114. Friedman, J. N. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age / J. N. Friedman, M. J. Rieder, J. M. Walton // *Pediatrics and Child Health*. – 2014. – № 19 (9). – P. 485–491.

115. Gene polymorphism of toll-like receptors and lung function at five to seven years of age after infant bronchiolitis / E. Lauhkonen, P. Koponen, J. Vuononvirta [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11 (1). – P. e0146526.

116. Genetic association of TLR4 Asp299Gly, TLR4 Thr399Ile, and CD14 C-159T polymorphisms with the risk of severe RSV infection: a meta-analysis / J. Zhou, X. Zhang, S. Liu [et al.] // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2016. – Vol. 10 (3). – P. 224–233.

117. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes / R. Janssen, L. Bont, C. L. Siezen [et al.] // *J Infect Dis*. – 2007. – Vol. 196. – P. 826–834.

118. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children is associated with airway remodeling genes and innate immune genes / C. L. Siezen, L. Bont, H. M. Hodemaekers [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – Vol. 28. – P. 333–335.

119. Genome-wide association study of polymorphisms predisposing to bronchiolitis / A. Pasanen, M. K. Karjalainen, L. Bont [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – P. 41653.

120. Gestational age and 1-year hospital admission or mortality: a nation-wide population-based study / S. Iacobelli, E. Combier, A. Roussot [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2017. – Vol. 17. – P. 28.

121. Ghazaly, M. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis / M. Ghazaly, S. Nadel // *Eur J Pediatr*. – 2018. – Vol. 177 (6). – P. 913–920.

122. Global and national burden of diseases and injuries among children and adolescents between 1990 and 2013: findings from the Global Burden of Disease 2013 Study / H. H. Kyu, C. Pinho, J. A. Wagner [et al.] // *JAMA Pediatr*. – 2016 – Vol. 170 (3) – P. 267–287.

123. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis / H. Nair, D. J. Nokes, B. D. Gessner [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9725). – P. 1545–1555.
124. Goetz, L. H. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress / L. H. Goetz, N. J. Schork // *Fertil Steril*. – 2018. – Vol. 109 (6). – P. 952–963.
125. Hall, C. B. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus / C. B. Hall // *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 344 (25). – P. 1917–1928.
126. Hasegawa, K. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000–2009 / K. Hasegawa, Y. Tsugawa, D. F. Brown // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132 (1). – P. 28–36.
127. Hashimoto, K. Neutralizing epitopes of RSV and palivizumab resistance in Japan / K. Hashimoto, M. Hosoya // *Fukushima J Med Sci*. – 2017. – Vol. 63 (3). – P. 127–134.
128. Helminen, M. Cytokine gene polymorphism in respiratory syncytial virus bronchiolitis / M. Helminen, M. Hurme, M. Korppi // *Pediatr. Infect. Dis. J*. – 2008. – Vol. 27. – P. 478–479.
129. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry, M. H. S. de Oliveira, S. Benoit [et al.] // *Clin Chem Lab Med*. – 2020. – Vol. 58 (7). – P. 1021–1028.
130. High frequency of viral co-detections in acute bronchiolitis / H. Petat, V. Gajdos, F. Angoulvant [et al.] // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13 (6). – P. 990.
131. High incidence of pulmonary bacterial co-infection in children with severe respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis / K. Thorburn, S. Harigopal, V. Reddy [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61 (7). – P. 611–615.
132. IFN-gamma CA microsatellite polymorphism is associated with susceptibility to respiratory syncytial virus infection and severity / J. Huang, M. Zhang, X. Zhang [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2014. – Vol. 103. – P. 544–547.

133. IL10 family member genes IL19 and IL20 are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis / M. J. Ermers, R. Janssen, N. C. Onland-Moret [et al.] // *Pediatr Res.* – 2011. – Vol. 70. – P. 518–523.

134. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy / M. Korppi, K. Nuolivirta, E. Lauhkonen [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52 (1). – P. 14–20.

135. IL-10 gene polymorphisms are associated with post-bronchiolitis lung function abnormalities at six years of age / E. Lauhkonen, P. Koponen, J. Teräsjärvi [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (10). – P. e0140799.

136. IL-10-producing NK cells exacerbate sublethal *Streptococcus pneumoniae* infection in the lung / S. E. Clark, R. L. Schmidt, E. R. Aguilera, L. L. Lenz // *Transl Res.* – 2020. – Vol. 226. – P. 70–82.

137. IL-17A gene polymorphism rs2275913 is associated with the development of asthma after bronchiolitis in infancy / A. Holster, J. Teräsjärvi, E. Lauhkonen [et al.] // *Allergol Int.* – 2018. – Vol. 67 (1). – P. 109–113.

138. IL17F polymorphisms showed no association with lung function at school age after infant bronchiolitis / A. Holster, R. Riikonen, J. Teräsjärvi [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110 (1). – P. 219–221.

139. IL17F rs763780 single nucleotide polymorphism is associated with asthma after bronchiolitis in infancy / A. Holster, J. Teräsjärvi, A. M. Barkoff [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110 (1). – P. 222–227.

140. IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity / M. Kawaguchi, D. Takahashi, N. Hizawa [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 795–801.

141. IL1RL1 gene variants and nasopharyngeal IL1RL-a levels are associated with severe RSV bronchiolitis: a multicenter cohort study / T.E. Faber, A. Schuurhof, A. Vonk [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e34364.

142. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis / L. A. Pinto, D. E. Azeredo, L. A. Leitão [et al.] // *Epidemiol Infect.* – 2017. – Vol. 145 (4). – P. 642–646.

143. Immunomodulation with IL-4R alpha antisense oligonucleotide prevents respiratory syncytial virus-mediated pulmonary disease / M. J. Ripple, D. You, S. Honnegowda [et al.] // *J Immunol.* – 2010. – Vol. 185 (8). – P. 4804–4811.
144. Impact of COVID-19 social distancing on viral infection in France: A delayed outbreak of RSV / C. Delestrain, K. Danis, I. Hau [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56 (12). – P. 3669–3673.
145. Impact of rhinovirus infections in children / S. Vandini, C. Biagi, M. Fischer, M. Lanari // *Viruses.* – 2019. – Vol. 11 (6). – P. 521.
146. Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9 and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis / B. Hoebee, L. Bont, E. Rietveld [et al.] // *J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 189 (2). – P. 239–247.
147. Interindividual immunogenic variants: susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus / F. Darbeheshti, M. Mahdiannasser, B. D. Uhal [et al.] // *Rev Med Virol.* – 2021. – P. e2234.
148. Interleukin 17A gene variations and lung function at school age after bronchiolitis in infancy / A. Holster, R. Riikonen, J. Teräsjärvi [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2022. – Vol. 111 (3). – P. 640–641.
149. Interleukin IL-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection / B. Puthothu, M. Krueger, J. Forster [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 1094–1098.
150. Interleukin-10 gene polymorphism rs1800896 is associated with post-bronchiolitis asthma at 11-13 years of age / A. Holster, K. Nuolivirta, S. Törmänen [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2019. – Vol. 108 (11). – P. 2064–2069.
151. Interleukin-4 polymorphism is associated with severity of respiratory syncytial virus infection / M. Zhang, Y. Lu, X. Zhang [et al.] // *J Paediatr Child Health.* – 2016. – Vol. 52 (1). – P. 25–29.
152. Interleukin-6⁻¹⁷⁴ and tumor necrosis factor α ⁻³⁰⁸ polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses / J. A. Patel, S. Nair, E. E. Ochoa [et al.] // *J Interferon Cytokine Res.* – 2010. – Vol. 30 (12). – P. 917–21.

153. Interleukin-9 polymorphism in infants with respiratory syncytial virus infection: an opposite effect in boys and girls / A. Schuurhof, L. Bont, C. L. Siezen [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2010. – Vol. 45 (6). – P. 608–613.

154. Is fever a red flag for bacterial pneumonia in children with viral bronchiolitis? / D. Elmore, B. Yaslam, K. Putty [et al.] // *Glob Pediatr Health.* – 2019. – Vol. 6. – P. 1–4.

155. Jain, K. K. Personalized clinical laboratory diagnostics / K. K. Jain // *Adv Clin Chem.* – 2009. – Vol. 47. – P. 95–119.

156. Jain, K. K. Role of proteomics in the development of personalized medicine / K. K. Jain // *Adv Protein Chem Struct Biol.* – 2016. – Vol. 102. – P. 41–52.

157. Kawai, T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // *Immunity.* – 2011. – Vol. 34. – P. 637–650.

158. Kimpen, J. L. Management of respiratory syncytial virus infection / J. L. Kimpen // *Curr Opin Infect Dis.* – 2001. – № 14 (3). – P. 323–328.

159. Kou, M. Bronchiolitis: from practice guideline to clinical practice / M. Kou, V. Hwang, N. Ramkellawan // *Emerg Med Clin North Am.* – 2018. – Vol. 36 (2). – P. 275–286.

160. L17A gene polymorphisms rs4711998 and rs8193036 are not associated with postbronchiolitis asthma in Finnish children / K. Nuolivirta, A. Holster, J. Teräsjarvi [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2018. – Vol. 107 (7). – P. 1290–1291.

161. Lee, Y. H. Associations between circulating IL17 levels and rheumatoid arthritis and between IL-17 gene polymorphisms and disease susceptibility: a metaanalysis / Y. H. Lee, S. C. Bae // *Postgrad. Med. J.* – 2017. – Vol. 93. – P. 465–471.

162. Lung function trajectories and bronchial hyperresponsiveness during childhood following severe RSV bronchiolitis in infancy / M. Kitcharoensakkul, L. B. Bacharier, T. L. Schweiger [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 32 (3). – P. 457–464.

163. Management of bronchiolitis in general practice and determinants of treatment being discordant with guidelines of the HAS / E. Branchereau, B. Branger, E. Launay [et al.] // Arch Pediatr. – 2013. – Vol. 20 (12). – P. 1369–1375.

164. Mao, Z. Association of IL-10 (-819T/C, -592A/C and -1082A/G) and IL-6-174G/C gene polymorphism and the risk of pneumonia-induced sepsis / Z. Mao, S. Zhang, B. Feng // Biomarkers. – 2017. – Vol. 22. – P. 106–112.

165. Miyairi, I. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity / I. Miyairi, J. P. DeVincenzo // Clin Microbiol Rev. – 2008. – Vol. 21. – P. 686–703.

166. Moriyama, K. Another case of respiratory syncytial virus-related limbic encephalitis / K. Moriyama, Y. Takahashi, T. Shiihara // Neuroradiology. – 2014. – № 56 (5). – P. 435–436.

167. Neurologic alterations due to respiratory virus infections / K. Bohmwald, N. M. S. Gálvez, M. Ríos, A. M. Kalergis // Front Cell Neurosci. – 2018. – № 12. – P. 386.

168. p53-responsive TLR8 SNP enhances human innate immune response to respiratory syncytial virus / D. Menendez, J. Snipe, J. Marzec [et al.] // J Clin Invest. – 2019. – Vol. 129 (11). – P. 4875–4884.

169. Paluch, L. Identifying and managing bronchiolitis / L. Paluch // JAAPA. – 2020. – Vol. 33 (9). – P. 12–15.

170. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus / E. A. Kurt-Jones, L. Popova, L. Kwinn [et al.] // Nat Immunol. – 2000. – Vol. 1 (5). – P. 398–401.

171. Polymorphism of the rs1800896 IL10 promoter gene protects children from post-bronchiolitis asthma / P. Koponen, K. Nuolivirta, M. Virta [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2014. – Vol. 49 (8). – P. 800–806.

172. Polymorphisms in the promoter region of IL10 gene are associated with virus etiology of infant bronchiolitis / A. Holster, J. Teräsjärvi, J. Vuononvirta [et al.] // World J Pediatr. – 2018. – Vol. 4 (6). – P. 594–600.

173. Polymorphisms of toll like receptors in the genetics of severe RSV associated diseases / B. Mailaparambil, M. Krueger, J. Heinze [et al.] // *Dis Markers*. – 2008. – Vol. 25 (1). – P. 59–65.

174. Procalcitonin-guided protocol decreased the antibiotic use in paediatric patients with severe bronchiolitis / C. Alejandre, M. Balaguer, C. Guitart [et al.] // *Acta Paediatr*. – 2020. – Vol. 109 (6). – P. 1190–1195.

175. Ramasamy, S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis / S. Ramasamy, S. Subbian // *Clin Microbiol Rev*. – 2021. – Vol. 34 (3). – P. e00299–20.

176. RANTES promoter gene polymorphisms and susceptibility to severe respiratory syncytial virus-induced bronchiolitis / V. Amanatidou, G. Sourvinos, S. Apostolakis [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2008. – Vol. 27. – P. 38–42.

177. Recurrent wheezing after respiratory syncytial virus or non-respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy: a 3-year follow-up / H. Valkonen, M. Waris, A. Ruohola [et al.] // *Allergy*. – 2009. – № 64 (9). – P. 1359–1365.

178. Recurrent wheezing and asthma after respiratory syncytial virus bronchiolitis / Y. Zhou, L. Tong, M. Li [et al.] // *Front Pediatr*. – 2021. – Vol. 9. – P. 649003.

179. Respiratory syncytial virus: diagnosis, prevention and management / R. Barr, C. A. Green, C. J. Sande, S. B. Drysdale // *Review Ther Adv Infect Dis*. – 2019. – Vol. 6. – P. 1–9.

180. Respiratory syncytial virus-associated deaths in the United States according to death certificate data, 2005 to 2016 / M. M. Prill, G. E. Langley, A. Winn, S. I. Gerber // *Health Sci Rep*. – 2021. – № 4 (4). – P. e428.

181. Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles, and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis / R. Rodriguez-Fernandez, L. I. Tapia, C. F. Yang [et al.] // *J Infect Dis*. – 2017. – Vol. 217 (1). – P. 24–34.

182. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: systematic review and meta-analysis / R. T. Stein, L. J. Bont, H. Zar [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2017. – Vol. 52 (4). – P. 556–569.

183. Respiratory syncytial virus subtype circulation and associated disease severity at an Australian paediatric referral hospital, 2014–2018 / G. L. Saravanos, I. Ramos, P. N. Britton, N. Wood // *J Paediatr Child Health*. – 2021. – № 57 (8). – P. 1190–1195.

184. Respiratory syncytial virus transplacental antibody transfer and kinetics in mother-infant pairs in Bangladesh / H. Y. Chu, M. C. Steinhoff, A. Magaret, K. Zaman [et al.] // *J Infect Dis*. – 2014. – Vol. 210 (10). – P. 1582–1589.

185. Respiratory syncytial virus-associated neurologic complications in children: a systematic review and aggregated case series / G. L. Saravanos, C. L. King, L. Deng [et al.] // *J Pediatr*. – 2021. – № 239. – P. 39–49.

186. Rijkers, G. T. Genetics in community-acquired pneumonia / G. T. Rijkers, L. Holzer, T. Dusselier // *Curr Opin Pulm Med*. – 2019. – Vol. 25 (3). – P. 323–329.

187. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: a French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009–2013) / B. Fauroux, J. M. Hascoët, P. H. Jarreau [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (3). – P. e0229766.

188. Risk factors for bronchiolitis severity: a retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia / A. Praznik, N. Vinšek, A. Prodan [et al.] // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2018. – Vol. 12 (6). – P. 765–771.

189. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study / J. Murray, A. Bottle, M. Sharland [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9 (2). – P. e89186.

190. Risk factors for hospitalized respiratory syncytial virus disease and its severe outcomes / W. Cai, S. Buda, E. Schuler [et al.] // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2020. – Vol. 14 (6). – P. 658–670.

191. Risk factors for RSV associated acute lower respiratory infection poor outcome and mortality in young children: a systematic review and meta-analysis / T. Shi, S. Vennard, S. Mahdy, H. Nair // *J Infect Dis*. – 2022. – Vol. 226 (1). – P. 10–16.

192. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department / M. Robledo-Aceves,

M. J. Moreno-Peregrina, F. Velarde-Rivera [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (9). – P. e0057.

193. Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections / D. A. Levine, S. L. Platt, P. S. Dayan [et al.] // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113 (6). – P. 1728–1734.

194. Rohde, G. G. U. The role of viruses in CAP / G. G. U. Rohde // *European respiratory monograph 63: Community-acquired pneumonia*. – 2014. – Vol. 63. – P. 74–87.

195. Role of respiratory syncytial virus in pediatric pneumonia / S. Bianchini, E. Silvestri, A. Argentiero [et al.] // *Microorganisms*. – 2020. – Vol. 8 (12). – P. 2048.

196. RSV Global Epidemiology Network Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study / T. Shi, D. A. McAllister, K. L. O'Brien [et al.] // *Lancet*. – 2017. – Vol. 390. – P. 946–958.

197. Seasonal influenza A/H3N2 virus infection and IL-1beta, IL-10, IL-17, and IL-28 polymorphisms in Iranian population / L. D. Rogo, F. Rezaei, S. M. Marashi [et al.] // *J Med Virol*. – 2016. – Vol. 88. – P. 2078–2084.

198. Severe bronchiolitis profiles and risk of asthma development in Finnish children / O. Dumas, R. Erkkola, E. Bergroth, K. Hasegawa // *J Allergy Clin Immunol*. – 2022. – Vol. 149 (4). – P. 1281–1285.

199. Severe bronchiolitis profiles and risk of recurrent wheeze by age 3 years / O. Dumas, K. Hasegawa, J. M. Mansbach [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 143 (4). – P. 1371–1379.

200. Significance of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the 1st year of life / M. Gross, T. Brune, G. Jorch [et al.] // *Infection*. – 2000. – № 28 (1). – P. 34–37.

201. Single-nucleotide polymorphisms of IL-17 gene are associated with asthma susceptibility in an Asian population / J. Du, J. C. Han, Y. J. Zhang [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2016. – Vol. 22. – P. 780–787.

202. Smith, D. K. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children / D. K. Smith, S. Seales, C. Budzik // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 95 (2). – P. 94–99.

203. Stephens, L. M. Considerations for a respiratory syncytial virus vaccine targeting an elderly population / L. M. Stephens, S. M. Varga // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – № 9 (6). – P. 624.

204. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era / S. Kenmoe, C. Kengne-Nde, J. T. Ebogo-Belobo [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15 (11). – P. e0242302.

205. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19 / X. H. Luo, Y. Zhu, J. Mao, R. C. Du Scand // *J Immunol*. – 2021. – Vol. 93 (3). – P. e12989.

206. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis / V. Amanatidou, G. Sourvinos, S. Apostolakis [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2006. – Vol. 25. – P. 410–414.

207. Ten years of severe respiratory syncytial virus infections in a tertiary pediatric intensive care unit / H. Pham, J. Thompson, D. Wurzel, T. Duke // *J Paediatr Child Health*. – 2020. – Vol. 56 (1). – P. 61– 67.

208. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) infection in the middle east and north africa (MENA) region across age groups: a systematic review / Y. Youssef, A. Chmaisse, C. Boutros [et al.] // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39 (29). – P. 3803–3813.

209. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2020. – Vol. 53. – P. 25–32.

210. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? / G. Morris, C. C. Bortolasci, B. K. Puri [et al.] // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 144. – P. 155593.

211. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? / W. T. Ma, X. T. Yao, Q. Peng, D. K. Chen // *Open Biol*. – 2019. – Vol. 9 (7). – P. 190109.

212. The role of host genetic factors in respiratory tract infectious diseases: systematic review, meta-analyses and field synopsis / I. Patarcic, A. Gelemanovic, M. Kirin [et al.] // *Sci Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 16119.

213. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection / A. Copaescu, O. Smibert, A. Gibson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146 (3). – P. 518–534.

214. The role of the anti-inflammatory cytokine Interleukin-10 in tissue fibrosis / E. H. Steen, X. Wang, S. Balaji [et al.] // *Adv Wound Care (New Rochelle).* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 184–198.

215. The role of tumor necrosis factor alpha – 308 G > A promoter polymorphism in pediatric community acquired pneumonia / F. M El Gendy, M. S El-Mekawy, S. S. El-Naidany, S. T. El-torgoman // *Egyptian Pediatric Association Gazette.* – 2020. – Vol. 68 (1). – P. 1–7.

216. The secreted form of respiratory syncytial virus G glycoprotein helps the virus evade antibody-mediated restriction of replication by acting as an antigen decoy and through effects on Fc receptor-bearing leukocytes / A. Bukreyev, L. Yang, J. Fricke [et al.] // *J Virol.* – 2008. – № 82 (24). – P. 12191–12204.

217. TLR-4 and CD14 polymorphisms in respiratory syncytial virus associated disease / B. Puthothu, J. Forster, A. Heinzmann, M. Krueger // *Dis Markers.* – 2006. – Vol. 22 (5-6). – P. 303–308.

218. TLR5 rs5744174 gene polymorphism is associated with the virus etiology of infant bronchiolitis but not with post-bronchiolitis asthma / S. Törmänen, J. Teräsjärvi, E. Lauhkonen [et al.] // *Health Sci Rep.* – 2018. – Vol. 1 (6). – P. 38.

219. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States: 2000–2016 / M. Fujiogi, T. Goto, H. Yasunaga [et al.] // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 144 (6). – P. e20192614.

220. Tumor necrosis factor- α requires Ezrin to regulate the cytoskeleton and cause pulmonary microvascular endothelial barrier damage / S. Tang, J. Jiang, N. Zhang [et al.] // *Microvasc Res.* – 2021. – Vol. 133. – P. 104093.

221. Ulhaq Z.S. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia / Z. S. Ulhaq, G. V. Soraya // *Med Clin.* – 2020. – Vol. 155 (12). – P. 548–556.

222. Use of procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of bacterial infection in infants with severe bronchiolitis / C. Alexandre, C. Guitart, M. Balaguer [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180 (3). – P. 833–842.
223. Van den Pol, A. N. Viral infection leading to brain dysfunction: more prevalent than appreciated? / A. N. Van den Pol // *Neuron.* – 2009. – № 64 (1). – P. 17–20.
224. Velez, D. Personalized medicine for the infertile male / D. Velez, K. Hwang // *Urol Clin North Am.* – 2020. – Vol. 47 (4). – P. 523–536.
225. Wahid, B. Cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2: a review / B. Wahid, N. Rani, M. Idrees // *J Biosci.* – 2021. – Vol. 77 (1-2). – P. 65–69.
226. Wheezing in infants: the response to epinephrine / D. I. Lowell, G. Lister, H. Von Koss, P. McCarthy // *Pediatrics.* – 1987. – Vol. 79 (6). – P. 939–945.
227. Wong, K. Risk of repeated admissions for respiratory syncytial virus in a cohort of >10 000 hospitalized children / K. Wong, J. L. Robinson, M. T. Hawkes // *J Pediatric Infect Dis Soc.* – 2021. – Vol. 10 (3). – P. 352–358.
228. Zhao, Z. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection / Z. Zhao, Y. Wei, C. Tao // *Clin Immunol.* – 2021. – Vol. 222. – P. 108615.
229. Zorc, J. J. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management / J. J. Zorc, C. B. Hall // *Pediatrics.* – 2010. – Vol. 125 (2). – P. 342–349.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 51
2.	Рисунок 2 – Этиологическая структура острого бронхиолита среди детей (абс. ч., %).	С. 57
3.	Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития у детей тяжелой формы острого вирусного бронхиолита. .	С. 79
4.	Рисунок 4 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхиолита по клиническому случаю № 1.	С. 82
5.	Рисунок 5 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхиолита по клиническому случаю № 2.	С. 84
6.	Рисунок 6 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития тяжелой формы острого бронхиолита по клиническому случаю № 3.	С. 87
7.	Рисунок 7 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхиолите. . .	С. 95
8.	Рисунок 8 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхиолитом.	С. 98
9.	Рисунок 9 – Пример использования программы для прогнозирования вероятности развития пневмонии у детей с острым бронхиолитом.	С. 101
10.	Таблица 1 – Шкала респираторных нарушений RDAI при остром бронхиолите.	С. 20
11.	Таблица 2 – Шкала оценки тяжести бронхиолита (Gorelick M. H., Singh S. B., 2006).	С. 21
12.	Таблица 3 – Генетический полиморфизм иммунорегуляторных молекул и ассоциация с риском развития и тяжестью вирусного	

	бронхиолита.	С. 40
13.	Таблица 4 – Распределение больных острым вирусным бронхиолитом в группах по полу и возрасту.	С. 56
14.	Таблица 5 – Характеристика предикторов развития тяжелых форм вирусного бронхиолита среди пациентов.	С. 58
15.	Таблица 6 – Клинические проявления острого вирусного бронхиолита у детей в зависимости от предикторов развития тяжелых форм.	С. 59
16.	Таблица 7 – Лабораторные маркеры бактериальной инфекции при остром вирусном бронхиолите у детей в зависимости от предикторов тяжести, $Me \pm SD$	С. 63
17.	Таблица 8 – Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым бронхиолитом и группы контроля.	С. 66
18.	Таблица 9 – Распределение больных острым вирусным бронхиолитом по тяжести заболевания, полу и возрасту.	С. 73
19.	Таблица 10 – Характеристика количественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом.	С. 74
20.	Таблица 11 – Характеристика качественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом.	С. 75
21.	Таблица 12 – Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхиолитом.	С. 76
22.	Таблица 13 – Значимость показателей логистической регрессии в структуре диагностической модели тяжелой формы вирусного бронхиолита.	С. 78
23.	Таблица 14 – Распределение больных по группам, полу и возрасту.	С. 88
24.	Таблица 15 – Характеристика количественных показателей у больных острым вирусным бронхиолитом.	С. 89
25.	Таблица 16 – Характеристика качественных показателей у больных	

	острым вирусным бронхиолитом.	С. 90
26.	Таблица 17 – Распределение частот генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов генов иммунного ответа среди больных острым вирусным бронхиолитом.	С. 92
27.	Таблица 18 – Значимость показателей логистической регрессии в структуре диагностической модели развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхиолите.	С. 95
28.	Таблица 19 – Модели межлокусных взаимодействий полиморфных вариантов генов.	С. 103