

На правах рукописи

Бочкарева Лариса Сергеевна

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

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Мироманова Наталья Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Попов Александр Федорович

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эпидемиологии и военной эпидемиологии, профессор кафедры, г. Владивосток)

доктор медицинских наук, доцент

Усенко Денис Валерьевич

(Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, образовательный центр, заведующий, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://new.ngmu.ru/dissertation/366>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования и степень разработанности темы диссертации.

Острый бронхиолит (ОБ) продолжает оставаться актуальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью детей первых лет жизни, тяжестью клинических проявлений, вероятностью развития неблагоприятных исходов как в раннем периоде заболевания, так и в катамнезе в виде рецидивов бронхообструктивного синдрома и риска формирования бронхиальной астмы (Бабаченко И. В. и др., 2017; Усенко Д. В., Горелова Е. А., 2017; Овсянников Д. Ю. и др., 2019; Баранов А. А. и др., 2021; Ghazaly M., 2018; Cai W., 2020; NICE Guideline, 2021; Chatterjee A., 2021; Zhou Y., 2021; Shi T., 2022; Dumas O., 2022).

Доминирующая роль в развитии бронхиолита принадлежит вирусам: с РС-вирусом связывают 60–70 % случаев (Баранов А. А. и др., 2021; Бабаченко И. В. и др., 2021; Florin T. A., 2017; Paluch L., 2020; Petat H., 2021), у недоношенных детей значимым агентом служит риновирус (Vandini S., 2019; Üzümlü Ö., 2020). Реже ОБ ассоциирован с другими патогенами (Геппе Н. А. и др., 2018; Баранов А. А. и др., 2015, 2021; Chen C., 2021).

Несмотря на доступность для большинства стран программ предсезонной иммунопрофилактики РС-вирусной инфекции, ОБ по-прежнему остается серьезным социально-экономическим бременем для системы здравоохранения (Fujiogi M., 2019; Buendía J. A., 2021). Ежегодно в мире регистрируется около 150 млн случаев ОБ, 7–13 % которых требуют лечения в стационарных условиях, 1–3 % – госпитализации в отделения интенсивной терапии, 2 % – проведения искусственной вентиляции легких (Куш Н. Н., 2016).

Вероятность развития тяжелых форм ОБ в популяции детей даже одинакового возраста неодинакова. В зоне максимального риска находятся дети в случае присутствия одного или нескольких факторов: недоношенность (рождение на сроке гестации 35 недель и менее), врожденные пороки сердца (ВПС), хронические заболевания лёгких (бронхолегочная дисплазия – БЛД) (Овсянников Д. Ю., 2019; Баранов А. А. и др., 2021; Checchia P. A., 2017; Barr R., 2019; Cai W., 2020; NICE Guideline, 2021; Dumas O., 2022). В этих группах высока вероятность тяжелого ОБ, потребности в госпитализации, в т. ч. в отделение реанимации, риска смертельных исходов (Овсянников Д. Ю., 2019; Manzoni P., 2017; Checchia P. A., 2017; Barr R., 2019; Cai W., 2020). Но большинство госпитализированных по поводу ОБ – дети без известных предикторов тяжести (Nguyen S. N., 2021), что определяет необходимость поиска новых факторов развития тяжелых форм и осложненного течения заболевания.

Разнообразие клинических вариантов РС-вирусной инфекции может объясняться индивидуализацией иммунного ответа. В связи с чем в качестве

маркеров предрасположенности к заболеванию и прогностических факторов тяжелых форм ОБ может рассматриваться однонуклеотидный полиморфизм (SNP) генов цитокинов и эффекторных молекул иммунной защиты.

При ОБ генетические ассоциации с тяжестью и исходами заболевания рассмотрены многочисленными зарубежными исследованиями (Puthothu B., 2009; Siezen C. L., 2009; Kawai T., 2011; Faber T. E., 2012; Huang J., 2014; Lauhkonen E., 2016; Zhou J., 2016; Zhang M., 2016; Alvarez A. E., 2018; Holster A., 2018–2021). В нашей стране исследования в данном направлении не проводились, надежные критерии прогноза исходов ОБ в педиатрической практике к настоящему времени отсутствуют. Следовательно, комплексный подход в поиске маркеров предрасположенности к заболеванию, развития тяжелых и осложненных форм острого бронхолита у детей является важным в теоретическом и практическом отношении.

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*, *IL17A-197 G>A*, *IL17F-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*, *IL4 C589T*, *IL17A G197A*, *IL17F His161Arg*, *TLR-2 Arg753Gln*, *TLR-6 Ser249Pro*, *IL10* полиморфных локусов *C592A*, *C819T*, *G1082A*. В работе впервые показана рискованная значимость в формировании предрасположенности к заболеванию геновариантов CC гена *IL10-592C>A*, TT гена *IL10-819 C>T*, CC гена *IL10-819 C>T*, GG и G-аллели гена

TNF-α G308A, *AA* гена *IL17A-197G>A*, *HisHis* гена *IL17F-161His>Arg*, *SerSer* и *Ser*-аллели гена *TLR-6-249 Ser>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 бронхолита.

Методология и методы исследования. Проведенное исследование являлось одномоментным и включало сопоставление результатов, полученных при обследовании параллельных групп пациентов с ОБ. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом 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, применением адекватных поставленным задачам методов статистического анализа.

Апробация результатов исследования. Основные положения исследования доложены и обсуждены на 4-й и 7-й научно-практических конференциях «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2018, 2022), на 10-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезии и интенсивной терапии в акушерстве, неонатологии и педиатрии» (Чита, 2020), на 6-й Всероссийской научно-практической конференции «Практические аспекты оказания медицинской помощи новорожденным детям в Забайкальском крае» (Чита, 2021), на 7-й межрегиональной научно-практической конференции с Международным участием «Актуальные вопросы инфектологии. Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Чита, 2021, 2022), на 14-м ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням им. акад. В. И. Покровского (Москва, 2022).

Диссертационная работа апробирована на заседании Проблемной комиссии по педиатрическим специальностям ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2024).

Внедрение результатов исследования. Полученные результаты в ходе проведенных исследований внедрены в лечебно-диагностическую деятельность ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита), в учебный процесс кафедр детских инфекций и поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации 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 К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в международные реферативные базы данных и систем цитирования Scopus и CA (pt).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, описания 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, в 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено одномоментное исследование 124 детей первого года жизни с острым вирусным бронхолитом (ОВБ/ОБ), находившихся на лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита) с 2018 по 2019 год, у 106 из которых проведено молекулярно-генетическое исследование. Пациенты, подвергшиеся генетическому тестированию, в дальнейшем разделены на две группы: 1-я (n = 34) – с традиционными предикторами тяжелой формы ОБ; 2-я (n = 90) – без таковых. Группы обследуемых распределяли по критериям: «степень тяжести болезни» и «наличие/отсутствие пневмонии». Изучаемые в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту и полу (Таблица 1).

Контрольную группу составили 100 здоровых детей аналогичного возраста.

Критерии включения в основную группу: дети до 1 года с признаками острого вирусного бронхолита; отсутствие конкурирующих инфекционных заболеваний; согласие законного представителя на участие в исследовании; отрицательные результаты ИФА на наличие в сыворотке крови антител IgM к *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Критерии включения в контрольную группу: возраст детей до 1 года; группа здоровья I, II. *Критерии исключения из контрольной группы:* перенесённый в анамнезе или текущий ОБ; пассивная иммунопрофилактика РС-вирусной инфекции в предшествующий эпидемиологический сезон; отказ законного представителя от участия в исследовании; наличие факторов риска тяжелого бронхиолита.

Таблица 1 – Распределение больных острым бронхиолитом по полу и возрасту

Признак	Обследуемые с острым бронхиолитом		p
	1-я группа, n = 34	2-я группа, n = 90	
Мальчики, абс., %	23; 67,6	44; 48,9	p = 0,095
Девочки, абс., %	11; 32,4	46; 51,1	
Возраст, мес., M ± SD	4,6 ± 3,4	5,1 ± 3,2	p = 0,464

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

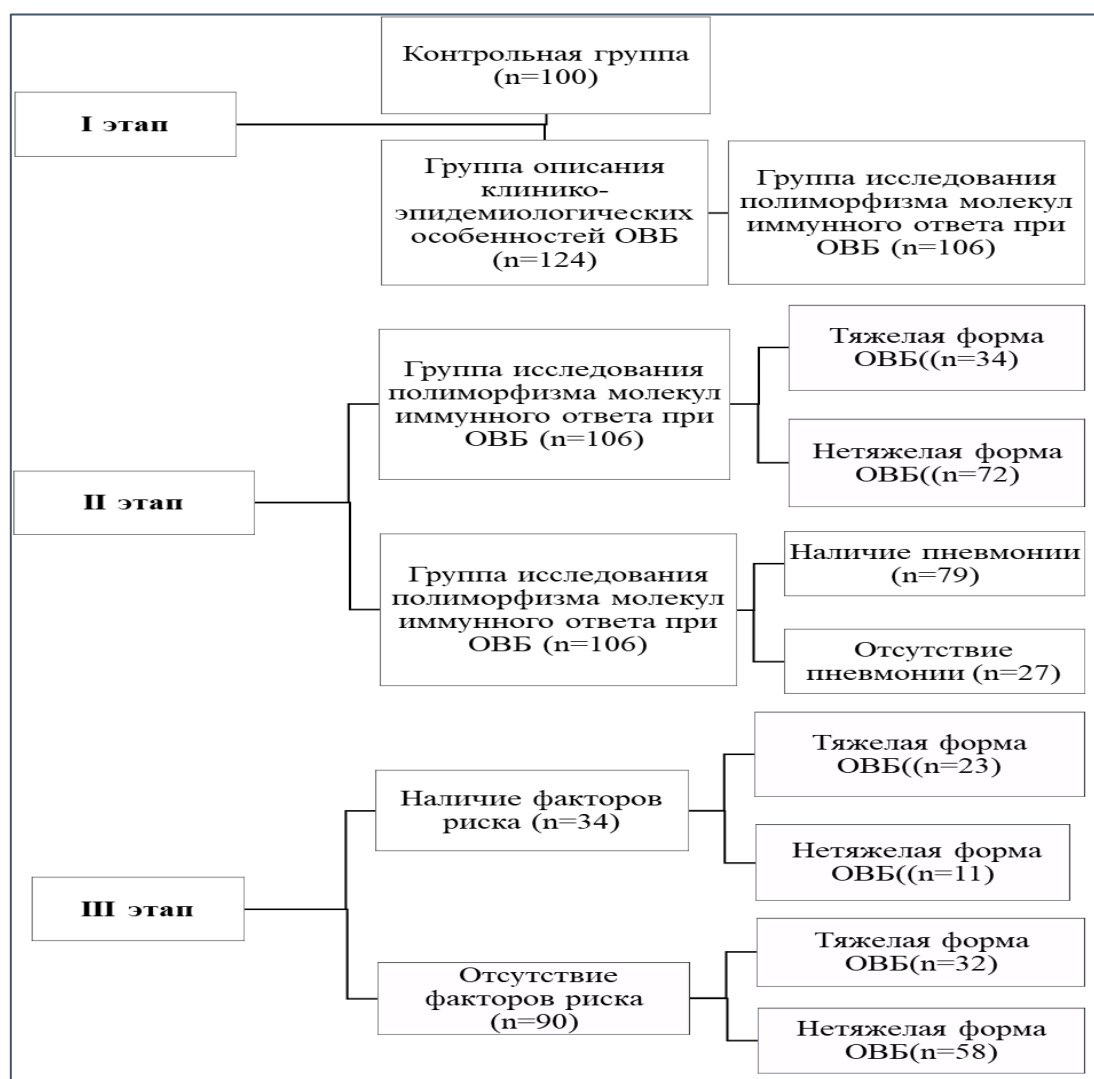


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз устанавливался на основании комплекса характерных симптомов в соответствии с клиническими рекомендациями «Острый бронхиолит» (2021).

В работе соблюдались этические принципы Хельсинкской 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».

Участникам исследования осуществлен сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальное обследование. *Лабораторное обследование:* общеклинический и биохимический анализы крови; ПЦР-диагностика ОРВИ в носоглоточных мазках путем детекции РНК/ДНК респираторных вирусов; культуральное исследование мазка из носо-, ротоглотки на аэробную и факультативно-анаэробную флору; детям, находящимся в ОРИТ, проводилось исследование газового состава крови; при вероятном диагнозе «пневмония» дополнительно исследовался уровень С-реактивного белка и прокальцитонина в крови. *Инструментальное исследование:* рентгенологическое исследование органов грудной клетки и эхокардиографическое исследование – при наличии показаний.

Определение SNP генов IL4 C589T, IL10 G1082A, IL10 C592A, IL10 C819T, TNF- α G308A, IL17A G197A, IL17F His161Arg, TLR-2 Arg753Gln, TLR-6 Ser249Pro осуществляли методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» с последующей амплификацией (термоциклер, модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3 % агарозном геле. Забор материала осуществляли однократно (1-2 сутки госпитализации).

Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием программы IBM SPSS Statistics Version 25.0. Номинальные данные описаны в виде абсолютных значений и процентных долей. Характер распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения признаков; при распределении, отличном от нормального – медианы (Me), первого и третьего квартилей [Q1; Q3]. Достоверность различий признаков оценивали критериями Стьюдента (при параметрическом распределении) и Манна – Уитни (при непараметрическом). Сравнение номинальных данных проводили по критерию χ^2 -Пирсона. Пороговой величиной ошибки (p) считали уровень $p < 0,05$. Прогностическая модель построена путем бинарной логистической

регрессии с использованием ROC-анализа. Учитывая ретроспективный анализ результативных и факторных признаков, значимость различий показателей проводили путём определения отношения шансов (OR, 95 % доверительный интервал – ДИ). Для определения силы связи между фактором риска и исходом применялся критерий V Крамера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности острого бронхолита у детей с предикторами тяжести. На выборке 124 детей с ОБ установлено, что заболевание протекало в среднетяжелой (69; 55,6 %) и тяжелой (55; 44,4 %) формах, причиной которого явилась моновирусная инфекция (84; 67,7 %), чаще ассоциированная с РС-вирусом (77; 62,1 %). В 10 случаях (8,1 %) отмечена вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с вирусами гриппа А H1N1pdm09, риновирусом, аденовирусом, бокавирусом, сезонным коронавирусом).

Затем выделена когорта, имеющая факторы риска развития тяжелого варианта ОБ (34; 27,4 %) (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика предикторов тяжелых форм острого бронхолита

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

Клинические проявления в зависимости от предикторов тяжести ОБ представлены в таблице 3.

Таким образом, у детей с традиционными факторами тяжести ОБ протекал чаще в тяжелых формах (67,7 %), в 32,3 % случаев формировались нетяжелые варианты болезни. Каждый третий ребенок, не имеющий традиционных факторов риска, формировал тяжелую форму ОБ. Тяжесть ОБ определялась дыхательной недостаточностью, наиболее выраженной у больных с традиционными предикторами

тяжести ($p < 0,05$). Наличие факторов риска у детей с ОБ сопровождалось частой потребностью в госпитализации в ОРИТ ($p = 0,004$), в кислородной терапии ($p = 0,0001$), в вентиляции легких в первые 6 часов госпитализации ($p = 0,028$) независимо от этиологии бронхоолита. В общей выборке анализируемых пациентов частота развития пневмонии составила 20,9 %, при этом ее встречаемость не зависела от факторов риска тяжелой формы ОБ.

Таблица 3 – Характеристика проявлений острого бронхоолита у детей в зависимости от предикторов тяжести

Признаки	1-я группа, n = 34		2-я группа, n = 90		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст менее 3 мес.	16	47,1	38	42,2	0,778
Тяжелая форма ОБ	23	67,7	32	35,5	0,003
Нетяжелая форма ОБ	11	32,3	58	64,4	0,003
Осложненное течение ОБ	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 госпитализации	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					

Роль SNP иммунорегуляторных молекул в развитии острого бронхоолита и анализ их межгенного взаимодействия. Для выявления ассоциации SNP с заболеванием проведен расчет индивидуального участия каждого маркера с шансом развития ОБ. В таблице 4 представлены значимые отличия между частотами геновариантов и аллелей изученных SNP в изученных группах.

Таблица 4 – Распределение частот генотипов и аллелей SNP при остром бронхолите, показавшее значимые отличия в группах

Генотипы и аллели, абс., %	Острый бронхиолит, n = 106	Контроль, n = 100	χ^2	p	OR, 95 % ДИ
IL10 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
IL10 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
IL17 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
IL17 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
His	179 (84,4 %)	140 (70 %)	12,27	0,0005	2,32; 1,44–3,75
Arg	33 (15,6 %)	60 (30 %)			0,43; 0,27–0,69
TLR-6 Ser753Pro					
Ser Ser	10 (9,4 %)	2 (2 %)	15,30	0,0005	5,10; 1,09–23,91
Ser Pro	51 (48,1 %)	30 (30 %)			2,16; 1,22–3,84
Pro Pro	45 (42,5 %)	68 (68 %)			0,35; 0,20–0,61
Ser	71 (33,5 %)	34 (17 %)	14,74	0,0001	2,46; 1,54–3,92
Pro	141 (66,5 %)	166 (83 %)			0,41; 0,26–0,65
Примечание – статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.					

Риск развития ОБ повышался у носителей геновариантов: *CC* гена *IL10-592C>A*, *TT* гена *IL10-819C>T*, *CC* гена *IL10-819C>T*, *GG* гена *TNF-α G308A*, *AA* *IL-17A-197G>A*, *HisHis* гена *IL-17F-161His>Arg*, *SerSer* гена *TLR-6 249Ser>Pro*, *G*-аллели гена *TNF-α G308A*, *Ser*-аллели гена *TLR-6 249Ser>Pro*.

Дополнительно изучено влияние комбинации SNP в развитии ОБ: наиболее оптимальной моделью явилось 2-локусное сочетание *TNF-α G308A × IL-10 C592A* (OR = 5,69 [95 % ДИ 3,11–10,41], V = 0,41).

Прогнозирование тяжелых форм острого бронхолита. Изучение SNP иммунорегуляторных молекул в качестве факторов риска, способствующих развитию тяжелых форм ОБ, проведено в двух группах (Таблица 5).

Таблица 5 – Распределение больных острым бронхолитом по тяжести заболевания, полу и возрасту

Признак	Группы с острым бронхолитом		p
	тяжелая форма, n = 34	нетяжелая форма, n = 72	
Мальчики, абс.; %	23; 67,6	37; 51,4	p = 0,172
Девочки, абс.; %	11; 32,4	35; 48,6	
Возраст, мес., Me [Q ₁ ; Q ₃]	4 [1,8; 5,9]	8 [3,8; 9,2]	p = 0,0001

Всего изучено 47 анамнестических, лабораторных, клинических и молекулярно-генетических параметров. Статистически значимые различия между группами установлены по следующим параметрам: длительности нахождения в стационаре, в т. ч. ОРИТ (p = 0,001), показателю SpO₂ (p = 0,01), наличию факторов риска (ВПС, БЛД, МТ при рождении менее 1 500 г), проявлениям ДН любой степени тяжести (p = 0,001), необходимости пребывания в ОРИТ, потребности в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких, а также наличию пневмонии (p = 0,01).

Генетическое исследование выявило разницу в группах для SNP гена *IL10-592 C>A*. При тяжелой форме ОБ генотип *CC* полиморфизма *IL10-592 C>A* и мутантный генотип *AA* повышали риск развития тяжелого заболевания в 16,1 раза (ОШ = 16,11; 95 % ДИ 0,81–121,22, p = 0,02).

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития тяжелой формы ОБ (SB):

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

где 1,284 – константа (регрессионный коэффициент b₀);

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 нед.;

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 *IL10-592 C>A*; при наличии генотипа *AA* принимали за значение «2», *CC* – «1», *CA* – «0».

Коэффициент *SB*, равный 0,26 и более, соответствует риску развития тяжелой формы ОБ.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (Таблица 6).

Таблица 6 – Значимость показателей логистической регрессии в модели развития тяжелой формы острого бронхолита

Критерии	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp (B)
ВПС	1,136	0,793	2,054	3,114
БЛД	2,835	1,321	4,601	17,023
СГ менее 35 нед.	0,098	0,864	0,013	1,103
МТР 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 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 2).

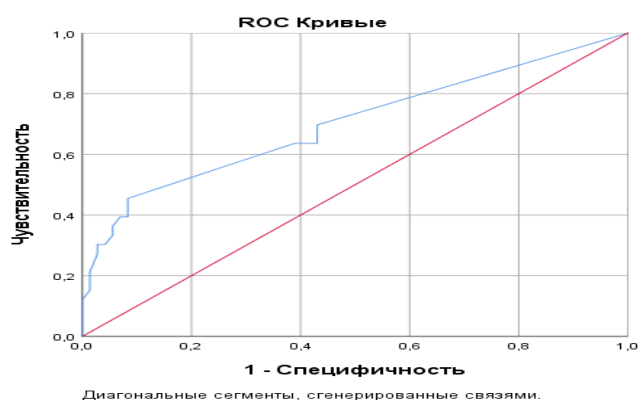


Рисунок 2 – Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития тяжелого острого бронхолита

Прогнозирование развития пневмонии при остром бронхолите.

Прогностическое исследование развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите проводилось среди 27 детей с диагнозом «пневмония», группа сравнения – 79 детей с неосложненными формами ОБ. Характеристика обследуемых представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика больных по полу и возрасту

Признак	Группы	
	острый бронхолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхолит, неосложненный, n = 79
Мальчики, абс.; %	17; 63	43; 54,4
Девочки, абс.; %	10; 37	36; 45,6
Возраст, мес., Me [Q ₁ ; Q ₃]	2 [1,8; 3,9]	4 [3,8; 6,2]

Для выявления прогностических критериев развития осложнений при ОБ в группах оценивались аналогичные параметры, используемые для оценки прогноза тяжести заболевания, некоторые из них представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика показателей при остром бронхолите

Показатели	Группы		p
	острый бронхолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхолит, неосложненный, n = 79	
Койко-дни в стационаре	18,5 [15,8; 20,8]	11 [10,5; 14]	0,047
Койко-дни в ОРИТ	10 [8,4; 14,8]	6,0 [5,5; 9]	0,013
ЧД, в мин	46 [46; 51,9]	49 [46,5; 51,5]	0,77
ЧСС, в мин	144 [142,1; 153,7]	147,5 [143; 155,4]	0,67
SpO ₂ , %	85 [79,1; 85,5]	87 [80,5; 87,3]	0,15
Уровень лейкоцитов, 10 ⁹ /л	9,4 [9; 10,5]	9,8 [8,8; 11,1]	0,33
СОЭ, мм/ч	7 [6,9; 10,3]	7 [6,5; 10,3]	0,06
С-реактивный белок, мг/л	7 [5,6; 9,5]	12 [6,7; 12,6]	0,13
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0,4; 0,8]	0,5 [0,2; 2,6]	0,61
pH	7,43 [7,38; 7,43]	7,4 [7,33; 7,42]	0,51
pCO ₂ , мм рт. ст.	54 [49,2; 61,5]	41,4 [39,1; 46,5]	0,02
pO ₂ , мм рт. ст.	58 [58,0; 70,7]	52,5 [49,6; 70,2]	0,24
Лактат, ммоль/л	1,6 [1,6; 2,4]	1,3 [0,9; 1,9]	0,37
РНК РС-вируса	63 % (17 / 27)	54,4 % (43 / 79)	0,06
ВПС	85,2 % (23 / 27)	7,6 % (6 / 79)	0,004

Продолжение таблицы 8

Показатели	Группы		p
	острый бронхиолит, осложненный пневмонией, n = 27	острый бронхиолит, неосложненный, n = 79	
БЛД	29,6 % (8 / 27)	7,6 % (6 / 79)	0,04
СГ менее 35 нед.	29,6 % (8 / 27)	12,7 % (10 / 79)	0,03
МТР менее 1 500 гр	22,2 % (6 / 27)	6,3 % (5 / 79)	0,02
Тяжелая форма ОБ	48,1 % (13 / 27)	30,4 % (24 / 79)	0,09
ДН 1 степени	18,5 % (5 / 27)	25,3 % (20 / 79)	0,47
ДН 2 степени	22,2 % (6 / 27)	24,1 % (19 / 79)	0,85
ДН 3 степени	22,2 % (6 / 27)	3,8 % (3 / 79)	0,003
Необходимость в ОРИТ	51,9 % (14 / 27)	30,4 % (24 / 79)	0,045
Потребность в ИВЛ	25,9 % (7 / 27)	5,1 % (4 / 79)	0,002
Примечание – статистическая разница между группами показана выделенным шрифтом.			

Статистически значимые различия между группами установлены 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 ОБ.

Учитывая данные литературы, свидетельствующие о роли в воспалении нижних дыхательных путей *TNF-α* и *IL-4*, мы учли их возможное участие в патогенезе пневмоний при ОБ и включили в прогностическую модель.

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития пневмонии при ОБ (P):

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

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_i ;

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. Наличие генотипа *TT IL10-819 C>T* ставили значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. Наличие генотипа *TT IL4-589 C>T* ставили значение 2, *CT* – 1, *CC* – 0. Наличие генотипа *GG TNF- α -308 G>A* ставили значение 2, *GA* – 1, *AA* – 0.

Значение коэффициента К, равное 0,28 и более, соответствует риску пневмонии при ОБ.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (Таблица 9).

Таблица 9 – Значимость показателей логистической регрессии в модели развития пневмонии у детей при остром бронхиолите

Критерии	В	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp. (В)
ВПС	1,045	0,755	1,919	2,844
БЛД	0,440	1,043	0,178	1,552
СГ менее 35 нед.	0,251	0,910	0,076	1,286
МТР 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 % CI 0,63–0,86); $p < 0,001$; стандартная ошибка – 0,06 (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Площадь под ROC-кривой для модели развития пневмонии при остром бронхиолите

На основе разработанных моделей созданы программы для ЭВМ с целью прогнозирования вероятности пневмонии при ОБ и тяжелой формы заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к проблеме вирусных бронхиолитов сохраняется в связи высокой заболеваемостью, на уровень которой существенно не оказывает иммунопрофилактика РС-вирусной инфекции. Проведенное нами исследование по выявлению генетических предикторов развития острого бронхиолита у детей открывает новые возможности в понимании механизмов предрасположенности к заболеванию и возможностей прогнозирования тяжелых и осложненных вариантов, благодаря персонализированному подходу. Полученные результаты требуют продолжения исследований в этом направлении на выборках других популяций и большего объема, чтобы подтвердить выявленные закономерности.

ВЫВОДЫ

1. Острый бронхиолит у детей в Забайкальском крае обусловлен моновиральной 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 *IL10-592 C>A* ($OR = 2,00$), мутантного генотипа *TT* гена *IL10-819 C>T* ($OR = 279$ [1,04–7,43]), генотипа *CC* гена *IL10-819 C>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* гена *IL17A-197 G>A* ($OR = 3,65$ [1,16–11,50]), генотипа *HisHis* гена *IL17F-161 His>Arg* ($OR = 3,19$ [1,80–5,67]), генотипа *SerSer* гена *TLR-6-249 Ser > Pro* ($OR = 5,1$ [1,54–3,92]), *Ser*-аллели гена *TLR-6-249 Ser > 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 *IL10-592 C>A* ($OR = 16,11$

[0,81–121,22]), а наличие генотипа *TT* гена *IL10-819 C>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 бронхолита помимо оценки традиционных предикторов в качестве дополнительного маркера следует учитывать носительство мутантного генотипа *AA* гена *IL10-592 C>A*. Для оценки риска развития пневмонии у детей при остром вирусном бронхолите таким маркером может служить носительство мутантного генотипа *TT* гена *IL10-819 C>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 *IL10-592 C>A*, *TNF-α G308A*.

Носители генотипа *AA* гена *IL10-592 C>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 *IL10-592 C>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 *IL10-592 C>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 *IL10-592 C>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 *IL10-819 C>T*, *TNFα-308 G>A*, *IL4-589 C>T*) и оценки традиционных предикторов

тяжести определить степень риска формирования пневмонии, что позволит избежать гипердиагностики и необоснованного назначения антибактериальной терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бочкарева, Л. С.** Прогнозирование тяжести вирусного бронхолита у детей / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова, А. М. Миromanов // **Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)**. – 2022. – Vol. 7, № 3. – С. 98–109.
2. **Бочкарева, Л. С.** Роль полиморфизма генов некоторых молекул иммунного ответа в развитии острого вирус-индуцированного бронхолита / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова, А. М. Миromanов // **Журнал инфектологии**. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 77–87.
3. **Бочкарева, Л. С.** Клинические особенности острого вирусного бронхолита у детей с предикторами тяжести / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова // **Забайкальский медицинский вестник**. – 2022. – № 1. – С. 71–80.
4. **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. – 520 КБ.
5. **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. – 524 КБ.
6. 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.
7. Особенности течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции среди госпитализированных пациентов детского возраста из групп риска / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова, В. Н. Казанцев, Г. В. Веселкова // **Забайкальский медицинский журнал**. – 2018. – № 2. – С. 57–58.
8. **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.

9. **Бочкарева, Л. С.** Возможности прогнозирования тяжести течения вирусного бронхиолита у детей / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова // Забайкальский медицинский журнал. – 2022. – № 4. – С. 54–56.

10. Особенности клинического течения РС-вирусной инфекции у детей в группах риска / Н. А. Миromanова, **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, посвященной 60-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Читинской государственной медицинской академии. – Чита, 2017. – С. 32–34.

11. **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. – Чита, 2018. – С. 142–143.

12. **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 : материалы 12-го Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2020. – С. 38.

13. **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 : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; 4-й Всероссийской научно-практической конференции ; 6-го Всероссийского симпозиума. – Москва, 2021. – С. 28–29.

14. **Бочкарева, Л. С.** Возрастная структура случаев респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в эпидемический период 2020–21 гг. в г. Чита / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Миromanова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 13-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского ; 4-й Всероссийской научно-практической конференции; 6-го Всероссийского симпозиума. – Москва, 2021. – С. 28

15. **Бочкарева, Л. С.** Структура факторов тяжелого течения острого вирусного

бронхиолита среди госпитализированных детей первого года жизни в г. Чита / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Мироманова, Т. Ф. Никифорова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 14-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2022. – С. 30.

16. **Бочкарева, Л. С.** Синдром дыхательной недостаточности у госпитализированных детей с острым вирусным бронхиолитом / **Л. С. Бочкарева**, Н. А. Мироманова, Т. Ф. Никифорова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы 14-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – Москва, 2022. – С. 30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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
ОБ/ОВБ	–	острый вирусный бронхиолит
ПЦР	–	полимеразная цепная реакция
РС-вирус	–	респираторно-синцитиальный вирус
СГ	–	срок гестации
СПОН	–	синдром полиорганной недостаточности
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭВМ	–	электронно-вычислительная машина
IL	–	интерлейкин
CPAP	–	неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях
SpO ₂	–	сатурация кислорода, показатель насыщения гемоглобина кислородом
SNP	–	однонуклеотидная замена
TLR	–	толл-рецепторы