

МЕЖДУНАРОДНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Педиатрия

Восточная Европа

deti.recipe.by

2018, том 6, №2

Беларусь

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь.
Свидетельство № 1603 от 11.02.2013 г.

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
ГУ «Республиканский
научно-практический центр "Мать и дитя"»,
ГУО «Белорусская медицинская академия
последипломного образования»,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Адрес редакции:
220049, ул. Кнорина, 17,
г. Минск, Республика Беларусь.
Тел.: (017) 322-16-85, 322-16-78,
e-mail: deti@recipe.by

Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Глушук В.А.
**Руководитель службы рекламы
и маркетинга** Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.

Украина

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной
службой Украины 02.04.2013 г.
Свидетельство КВ № 19798-9598P

Учредители:
УП «Профессиональные издания»,
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика

Офис в Украине:
ООО «Профессиональные издания. Украина»
04116, Киев, ул. Старокиевская, 10-г,
сектор «В», офис 201

Контакты: тел.: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Подписка

Беларусь:
в каталоге РУП «Белпочта»
индивидуальный индекс – 00113,
ведомственный индекс – 001132

00113 – единый индекс в электронных каталогах
«Газеты и журналы» на сайтах агентств:
ООО «Информнаука»
ЗАО «МК-Периодика»

ГП «Пресса» (Украина), ГП «Пошта Молдовей» (Молдова),
АО «Летувос паштас» (Литва),
ООО «Подписное агентство PKS» (Латвия),
Фирма INDEX (Болгария), Kubon&Sagner (Германия)

По вопросам приобретения журнала обращайтесь
в редакцию в Минске и Киеве.

Электронная версия журнала доступна
на сайте deti.recipe.by, в Научной электронной
библиотеке eLibrary.ru, в базе данных East View,
в электронной библиотечной системе IPRbooks

Подписано в печать: 29.06.2018 г.
Тираж 1 000 экз. (Беларусь)
Тираж 2 000 экз. (Украина)
Заказ №

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Цена свободная

Формат 70x100 1/16. Печать офсетная

Отпечатано в типографии

ОДО «Дивимакс»
г. Минск, пр. Независимости, 58, корпус №17
Тел.: +375 (017) 233 92 06
Лиц. № 02330/53 от 03.04.2009
продлена 14.02.2014 №22 до 03.04.2019.

© «Педиатрия. Восточная Европа»

Авторские права защищены. Любое воспроизведение материалов издания возможно только с письменного разрешения редакции с обязательной ссылкой на источник.

© УП «Профессиональные издания», 2018

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2018

Беларусь

Украина

Главный редактор Сукало А.В.

Редакционная коллегия:

Аверин В.И. (Минск)
Байко С.В. (Минск)
Беляева Л.М. (Минск)
Войтович Т.Н. (Минск)
Парамонова Н.С. (Гродно)
Солнцева А.В. (Минск)
Титова Н.Д. (Минск)

Редакционный совет:

Василевский И.В. (Минск)
Вильчук К.У. (Минск)
Герасименко М.А. (Минск)
Гнедько Т.В. (Минск)
Кувшинников В.А. (Минск)
Лысенко И.М. (Витебск)
Максимович Н.А. (Гродно)
Мараховский К.Ю. (Минск)
Наумчик И.В. (Минск)
Неверо Е.Г. (Минск)
Романова О.Н. (Минск)
Труханович В.И. (Минск)
Улезко Е.А. (Минск)

Главный редактор Бекетова Г.В.

Редакционная коллегия:

Абатуров А.Е. (Днепр)
Антипкин Ю.Г. (Киев)
Волосовец А.П. (Киев)
Крамарев С.А. (Киев)
Кривопустов С.П. (Киев)

Редакционный совет:

Беляев А.В. (Киев)
Бережной В.В. (Киев)
Беш Л.В. (Львов)
Вендиттели Ф. (Клермон-Ферран, Франция)
Добрянский Д.А. (Львов)
Жербу Л. (Клермон-Ферран, Франция)
Знаменская Т.К. (Киев)
Иванов Д.Д. (Киев)
Каладзе Н.Н. (Симферополь)
Квашнина Л.В. (Киев)
Косаковский А.Л. (Киев)
Крючко Т.А. (Полтава)
Лаббе А. (Клермон-Ферран, Франция)
Лапшин В.Ф. (Киев)
Леженко Г.А. (Запорожье)
Мозговая Г.П. (Киев)
Нагорная Н.В. (Донецк)
Охотникова Е.Н. (Киев)
Попп М. (Ноймаркт, Германия)
Савичук Н.О. (Киев)
Сенаторова А.С. (Харьков)
Татарчук Т.Ф. (Киев)
Третьякова О.С. (Симферополь)
Цодикова О.А. (Харьков)
Чернышова Л.И. (Киев)
Шадрин О.Г. (Киев)
Штиерна П. (Стокгольм, Швеция)
Шуныко Е.Е. (Киев)
Яцковска Т. (Варшава, Польша)

Рецензируемое издание

Журнал включен в международную базу Ulrich's Periodicals Directory.

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований (решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для украинских соискателей ученых степеней на основании приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112 приравниваются к зарубежным публикациям.

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочих сведений, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора

Ответственность за содержание рекламных материалов и публикаций с пометкой «На правах рекламы» несут рекламодатели.

International scientific journal
Pediatrics. Eastern Europe
PEDIATRIJA. VOSTOCHNAJA EVROPA

deti.recipe.by

2018, volume 6, number 2

Belarus

The journal is registered
in the Ministry of information
of the Republic of Belarus 11.02.2013
Registration certificate № 1603

Founder:
UE "Professional Editions",
National research centre «Mother and child»,
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Belarusian State Medical University

Address of the editorial office:
220049, Minsk, Knorin str., 17,
Republic of Belarus.
Phone: (017) 322-16-78, 322-16-85,
e-mail: deti@recipe.by

Director Evtushenko L.
Deputy editor-in-chief Glushuk V.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.

Ukraine

The journal is registered
at the State registry
of Ukraine 02.04.2013
Registration certificate № 19798-9598P

Founder:
UE "Professional Editions",
Shupyk National Medical Academy
of Postgraduate Education

Office in Ukraine:
LLC "Professional Editions. Ukraine"
04116, Kyiv, Starokievskaya str., 10-g,
sector "B", office 201

Department of marketing:
phone: +38 044 33-88-704, +38 067 102-73-64
e-mail: pi_info@ukr.net

Subscription

Belarus:
in the Republican unitary enterprise "Belposhta"
individual index – 00113
departmental index – 001132

Index **00113** in the electronic catalogs "Newspapers
and Magazines" on web-sites of agencies:
LLC "Interpochta-2003" (Russian Federation);
LLC "Informnauka" (Russian Federation);
JSC "MK-Periodika" (Russian Federation)

SE "Press" (Ukraine); SE "Poshta Moldovey" (Moldova);
JSC "Letuvos pashtas" (Lithuania);
LLC "Subscription Agency PKS" (Latvia);
INDEX Firm agency (Bulgaria);
Kubon&Sagner (Germany)

Concerning acquisition of the journal address to the editorial
office in Minsk and Kyiv.

The electronic version of the journal
is available on deti.recipe.by,
on the Scientific electronic library elibrary.ru,
in the East View database, in the electronic
library system IPRbooks

Sent for the press 29.06.2018.
Circulation is 1 000 copies (Belarusian)
Circulation is 2 000 copies (Ukraine)
Order №

The frequency of journal is 1 time in 3 months.
The price is not fixed

Format 70x100 1/16. Litho

Printed in printing
house ALC «Divimax»
Minsk, Nezavisimosti ave., 58, building №17
phone: +375 (017) 233 92 06
License № 02330/53 от 03.04.2009
was extended 14.02.2014 №22 до 03.04.2019.

© "Pediatrics. Eastern Europe"

Copyright is protected. Any reproduction of materials of the edition is possible only with written
permission of edition with an obligatory reference to the source.

© "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

© Design and decor of "Professional Editions" Unitary Enterprise, 2018

Belarus

Ukraine

Editor-in-chief Sukalo A.

Editorial board:

Averin V. (Minsk)
Bayko S. (Minsk)
Belyaeva L. (Minsk)
Paramonova N. (Grodno)
Solntseva A. (Minsk)
Titova N. (Minsk)
Voitovich T. (Minsk)

Editorial council:

Gerasimenko M. (Minsk)
Gnedko T. (Minsk)
Kuvshinnikov V. (Minsk)
Lysenko I. (Vitebsk)
Maksimovich N. (Grodno)
Marakhovsky K. (Minsk)
Naumchik I. (Minsk)
Nevero E. (Minsk)
Romanova O. (Minsk)
Trukhanovich V. (Minsk)
Ulezko E. (Minsk)
Vasilevsky I. (Minsk)
Vilchuk K. (Minsk)

Editor-in-chief Beketova G.

Editorial board:

Abaturov A. (Dnipro)
Antipkin Y. (Kyiv)
Kramarev S. (Kyiv)
Krivopustov S. (Kyiv)
Volosovets A. (Kyiv)

Editorial council:

Belyaev A. (Kyiv)
Berezhnuy V. (Kyiv)
Besh L. (Lviv)
Dobryansky D. (Lviv)
Gerbaud L. (Clermont-Ferrand, France)
Ivanov D. (Kyiv)
Jackowska T. (Warsawa, Poland)
Kaladze N. (Simferopol)
Kosakovsky A. (Kyiv)
Kruchko T. (Poltava)
Kvashnina L. (Kyiv)
Labbe A. (Clermont-Ferrand, France)
Lapshin V. (Kyiv)
Lezhenko G. (Zaporozhye)
Mozgovaya G. (Kyiv)
Nagornaya N. (Donetsk)
Okhotnikova E. (Kyiv)
Popp M. (Neumarkt, Germany)
Savichuk N. (Kyiv)
Senatorova A. (Kharkov)
Tatarchuk T. (Kyiv)
Tchernyshova L. (Kyiv)
Tretjakova O. (Simferopol)
Tsodikova O. (Kharkov)
Shadrin O. (Kyiv)
Shtierna P. (Stockholm, Sweden)
Shunko E. (Kyiv)
Vendittelli F. (Clermont-Ferrand, France)
Znamenskaya T. (Kyiv)

Peer-reviewed edition

The journal is included into an international scientific database Ulrich's Periodicals Directory.

The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research (HCC board decision of 27.06.2013, protocol № 15/3).

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Responsibility for the accuracy of the given facts, quotes, own names and other data, and also for disclosure of the classified information authors bear.

Editorial staff can publish articles as discussion, without sharing the point of view of the author

Responsibility for the content of advertising materials and publications with the mark "On the Rights of Advertising" are advertisers.

Актуально

К 100-летию со дня основания
кафедры педиатрии № 1
Национальной медицинской
академии последипломного
образования имени П.Л. Шупика (Киев)
*Охотникова Е.Н., Усова Е.И.,
Меллина К.В., Яковлева Н.Ю.,
Ткачева Т.Н., Поночевная Е.В.,
Шарикадзе Е.В., Ошлянская Е.А.* 221

Оригинальные исследования

Особенности течения острого
обструктивного бронхита у детей
раннего возраста в зависимости
от уровня экспрессии фактора
транскрипции NF-κB
Абатуров А.Е., Русакова Е.А. 232

Диагностическая значимость
факторов, ассоциированных
с развитием врожденной пневмонии
у недоношенных новорожденных,
по результатам относительного шанса
Горячко А.Н., Сукало А.В. 241

Генотип MTHFR:677TT и содержание
витамина В₉ в организме детей,
проживающих в районах, связанных
с аварией на Чернобыльской
атомной электростанции
Бандажевский Ю.И., Дубовая Н.Ф. 249

Эффективность нехирургического
лечения аденотонзиллярной
патологии в детском возрасте
препаратами с противоаллергической
активностью
Бредун А.Ю. 256

Обзоры. Лекции

Инсулин: роль в развитии плода
и ребенка
Софват Хассан, Бекетова Г.В. 265

Наследственный нефрит у детей:
клинико-морфологическая
характеристика
*Сукало А.В., Козыро И.А.,
Белькевич А.Г.* 279

Нарушение сна и детское ожирение:
общность нейроэндокринных
механизмов развития
Солнцева А.В. 287

Проблема младенческих кишечных
коликов: современный взгляд
Загорский С.Э. 297

Синдром Шерешевского – Тернера
у детей: современные рекомендации
и нерешенные вопросы
Солнцева А.В., Песковая Н.А. 308

Гельминтозы и лямблиоз:
оптимизация диагностики
и лечения
*Бодня Е.И., Кадельник Л.А., Бодня И.П.,
Аль Хатиб Ануар* 322

В помощь врачу

Оценка эффективности и
безопасности использования нового
комплексного подхода лечения
различных клинических форм
энуреза у детей
*Митюрязева И.А., Майданник В.Г.,
Демчук С.М.* 335

Дифференцированный подход
к оценке формирования
тазобедренных суставов у детей
первого года жизни
*Платонов А.В., Герасименко М.А.,
Чуканов А.Н.* 349

Целесообразность применения
мукорегуляторов при острых
респираторных заболеваниях у детей
*Крамарев С.А., Загордонец Л.В.,
Евтушенко В.В.* 358

Клинико-лабораторная оценка
профилактической эффективности
препарата Кальцикер
в стоматологической практике
у детей
Деньга О.В., Ходорчук И.В. 367

Педиатрия в лицах 374

Original research

Peculiarities of acute obstructive bronchitis in infants depending on the level of expression of the transcription factor NF-κB
Abaturov A., Rusakova E.232

Diagnostic significance of the factors associated with the development of congenital pneumonia in preterm newborns, according to the results of a relative chance
Harachka A., Sukalo A.241

MTHFR:677TT genotype and the level of vitamin B₉ in children, who live in the areas affected by the Chernobyl nuclear power plant accident
Bandazheuski Yu., Dubovaya N.249

Effectiveness of non-surgical treatment of adenotonsillar pathology in childhood with anti-allergic drugs
Bredun O.256

Reviews. Lectures

Insulin: its role in growth of fetus and child
Safwat Hassan, Beketova G.265

Hereditary nephritis in children: clinical and morphology characteristic
Sukalo A., Kozyro I., Belkevich A.279

Sleep disorders and childhood obesity: common neuroendocrine mechanisms of development
Solntseva A.287

The problem of infant intestinal colic: modern view
Zagorski S.297

Turner syndrome in children: current recommendations and unsolved issues
Solntsava A., Peskavaya N.308

Helminthiases and giardiasis: optimization of diagnostics and treatment
Bodnya E., Kadelnik L., Bodnya I., Al Hatib Anuar322

For the aid to practitioner

Assessment of effectiveness and safety of the new integrated approach to treatment of various clinical forms of enuresis in children
Mityuryaeva I., Maidannik V., Demchuk S.335

Differentiated approach to assessment of formation of the hip joints in children of the first year of life
Platonov A., Gerasimenko M., Chukanov A.349

The expediency of mucoregulators use in acute respiratory diseases in children
Kramarov S., Zakordonets L., Yevtushenko V.358

Clinical-laboratory evaluation of preventive efficiency of Calciquer preparation in stomatological practice in children
Denga O., Hodorchuk I.367

Pediatrics in persons 374

Абатуров А.Е., Русакова Е.А.

Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины, Днепр, Украина

Abaturov A., Rusakova E.

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Особенности течения острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста в зависимости от уровня экспрессии фактора транскрипции NF-κB

Peculiarities of acute obstructive bronchitis in infants depending on the level of expression of the transcription factor NF-κB

Резюме

В статье освещается роль фактора транскрипции NF-κB в развитии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста. Выявлены взаимосвязи между уровнем экспрессии нуклеарного фактора-κB, концентрациями общего IgE, IFN-γ, IL-4, IL-12, IL-13 и выраженностью клинических проявлений заболевания. Представлены особенности цитокинового статуса детей первых трех лет жизни с острым обструктивным бронхитом, а также показаны механизмы формирования Th₂-ассоциированного иммунного ответа при данной нозологии.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, дети, фактор транскрипции NF-κB, цитокины, иммуноглобулин E.

Abstract

In the article, there is described the role of the transcription factor NF-κB in the development of acute obstructive bronchitis in infants. The relationships between the expression level of nuclear factor-κB, the concentrations of total IgE, IFN-γ, IL-4, IL-12, IL-13 and the severity of clinical manifestations of the disease were revealed. The features of the cytokine status of infants with acute obstructive bronchitis are presented; the mechanisms of formation of the Th₂-associated immune response are shown.

Keywords: acute obstructive bronchitis, infants, transcription factor NF-κB, cytokines, immunoglobulin E.

■ ВВЕДЕНИЕ

Открытие молекулярных механизмов развития и регуляции воспаления существенно изменило представление о патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания. Сегодня

показано, что взаимодействие патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных агентов с образ-распознающими рецепторами эпителиоцитов и иммунных клеток респираторного тракта через специфические внутриклеточные сигнальные пути приводит к индукции различных факторов транскрипции. Последние передислоцируются в ядро клетки, где, связавшись с промоторными участками генов-мишеней, оказывают регулирующее влияние на их транскрипцию [1–4]. Ведущая роль в развитии острых респираторных заболеваний принадлежит нуклеарному фактору κВ (NF-κВ), который представляет собой димерный комплекс белков семейства Rel – p50/105 (NF-κВ₁), p52/100 (NF-κВ₂), p65 (RelA), RelB и c-Rel [1, 5, 6]. По литературным данным, более 200 генов, участвующих в развитии воспаления и иммунного ответа, выступают мишенями для NF-κВ. Являясь уникальным регулятором продукции цитокинов, острофазовых белков, хемокинов, молекул адгезии, протеинов, обладающих противомикробной активностью, процессов созревания и активации Т- и В-лимфоцитов, фактор транскрипции NF-κВ предопределяет течение инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания [1, 6–8].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение экспрессии фактора транскрипции NF-κВ при остром обструктивном бронхите у детей раннего возраста, выявление взаимосвязей между уровнем экспрессии NF-κВ, содержанием цитокинов и выраженностью клинических проявлений заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 120 детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, находившихся на стационарном лечении в условиях инфекционного отделения для детей раннего возраста № 3 КУ «Днепропетровская городская детская клиническая больница № 1» ДОО по поводу острого бронхита. Среди них 80 пациентов переносили острый обструктивный бронхит (ООБ) с проявлениями дыхательной недостаточности I–II степени, у 40 детей был диагностирован острый простой бронхит (ОПБ). Научная работа проводилась с разрешения локальной Комиссии по вопросам биомедицинской этики. Родители или опекуны пациентов получили полную информацию касательно объема диагностических и терапевтических мероприятий и дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основным методом исследования было клиническое обследование пациентов. Дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые применялись для верификации диагноза, регламентированы Приказом МЗ Украины № 18 от 13.01.2005 г. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "Дитяча пульмонологія"».

У всех детей, находившихся под нашим наблюдением, определялся уровень экспрессии фактора транскрипции NF-κВ в лимфоцитах периферической крови, что осуществлялось с использованием моноклональных антител против субъединицы p65 молекулы NF-κВ (BD Biosciences Pharmingen, США). Анализ проб проводился на проточном цитофлуориметре EPICS XL-MCL производства

Beckman Coulter (США) с помощью программы System II™ software. Исследование выполнено в НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава (директор – д.мед.н., профессор Л.Э. Веснина).

Определение содержания γ-интерферона, интерлейкинов (IL) 4, 12 и 13 осуществлялось с использованием соответствующих моноклональных антител тест-систем Human IFN-γ Platinum ELISA BMS228 (eBioscience, США), «А-8754 ИЛ-4-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия), Human IL-12 (p40/p70) ELISA Kit HNC0121 (Invitrogen, США) и Human IL-13 Platinum ELISA BMS231/3 (eBioscience, США) с помощью твердофазного «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа. Для определения концентрации общего IgE в сыворотке крови применяли электрохемилюминесцентный иммуноанализ ECLIA с использованием набора реактивов "Elecys IgE" REF 04827031 190 (Roche Diagnostics, Швейцария). Иммунологические исследования проводились на базе лаборатории лечебно-диагностического центра ООО «Аптеки медицинской академии», г. Днепр (заведующая лабораторией – к.б.н. Е.В. Братусь).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 (серийный номер – AGAR909E415822FA). Применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Наличие и плотность взаимосвязей между исследуемыми параметрами устанавливались по результатам корреляционного анализа Спирмена (r). Оценка влияния каждой изучаемой характеристики на течение заболевания производилась путем расчета относительного риска (ОР) и 95%-го доверительного интервала (95%-й ДИ). Различия между сравниваемыми признаками считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группу пациентов с острым обструктивным бронхитом представили 62 мальчика (77,5%) и 18 девочек (22,5%). Относительное количество детей первого года жизни составило 50% (40 наблюдений), второго года жизни – 36,2% (29 наблюдений), третьего года жизни – 13,8% (11 наблюдений). Средний возраст пациентов с ООБ достигал $14,1 \pm 0,9$ месяца. В группу детей с острым простым бронхитом вошли 22 мальчика (55%) и 18 девочек (45%). Распределение пациентов по возрасту было следующим: от 6 до 12 месяцев жизни – 27,5% (11 детей), от 1 до 2 лет – 60% (24 ребенка), от 2 до 3 лет – 12,5% (5 детей). Средний возраст пациентов с ОПБ достигал $16,9 \pm 1,1$ месяца. Таким образом, формирование бронхиальной обструкции при респираторных инфекциях чаще наблюдается у детей мужского пола (ОР=1,48, 95%-й ДИ 1,04–2,10) в возрасте от 6 до 16 месяцев жизни (ОР=1,46, 95% ДИ 1,09–1,94). Наряду с анатомо-физиологическими особенностями органов дыхания в данном возрастном периоде, развитие острого обструктивного бронхита предопределено характером и выраженностью воспалительного процесса, что является результатом взаимодействия генетических, медико-биологических и социально-гигиенических факторов [9–17].

У всех находившихся под нашим наблюдением детей заболевание началось остро, с появления кашля и лихорадки. При этом максимальный риск формирования бронхиальной обструкции определялся в случаях, когда температура тела в начале заболевания не превышала 37,7 °С (ОР=7,50, 95%-й ДИ 3,29–17,06). Лихорадка выше 38,9 °С практически исключала вероятность возникновения ООБ (ОР=0,32, 95%-й ДИ 0,16–0,65). Отсутствие синдрома периферической лимфаденопатии также выступало протекторным фактором (ОР=0,42, 95%-й ДИ 0,24–0,76).

Функциональные расстройства дыхания развивались у детей с острым обструктивным бронхитом в среднем на 2,2±0,5 суток заболевания: в течение первых суток – в 38,8% случаев, вторых суток – в 36,3%, третьих суток – в 13,8%, позже – в 11,3% наших наблюдений. Дыхательная недостаточность (ДН) II степени тяжести регистрировалась у 61,2% обследованных, у 38,8% детей имела место ДН I–II ст. Особенности объективного статуса пациентов с ООБ были слабовыраженный интоксикационный синдром (ОР=5,83, 95%-й ДИ 2,95–11,49) продолжительностью до 3 суток (ОР=3,33, 95%-й ДИ 2,01–5,35) и свободное носовое дыхание (ОР=3,75, 95%-й ДИ 2,18–5,61).

Независимо от клинической формы острого бронхита, начало заболевания характеризовалось воспалительными изменениями в периферической крови.

Уровень экспрессии фактора транскрипции NF-κB у детей раннего возраста с ООБ в начале заболевания достигал 0,71±0,02 Ед. и достоверно не отличался от аналогичного параметра детей с ОПБ (см. таблицу). Полученные результаты, возможно, свидетельствуют о сходстве молекулярно-генетических характеристик воспалительного процесса при инфекционном поражении слизистой оболочки бронхального дерева.

Результаты молекулярно-генетического и иммунологических исследований детей раннего возраста с острым бронхитом

Параметры	Дети с ООБ (n=80), M±m	Дети с ОПБ (n=40), M±m	Референтные значения
Фактор транскрипции NF-κB			
Лимфоциты, экспрессирующие NF-κB, %	39,69±1,44	46,12±2,19	
NF-κB, Ед.	0,71±0,02	0,70±0,03	
Th₁-ассоциированные цитокины			
IFN-γ, пг/мл	0,98±0,18*	2,17±0,55	0–188,9
IL-12, пг/мл	144,73±10,30*	249,00±15,87	40,4–150
Th₂-ассоциированные цитокины			
IL-4, пг/мл	1,79±0,08	1,88±0,08	0–4
IL-13, пг/мл	4,15±0,19	4,86±0,43	0–44,4
Общий иммуноглобулин E			
IgE, МЕ/мл, по возрасту:	87,09±11,37*	52,37±9,57	
– дети 6–12 мес.	39,84±5,2*	17,94±2,13	≤15
– дети 1–3 лет	134,34±19,54*	65,42±12,37	≤60

Примечание: * p≤0,05 – достоверное отличие от значения параметра у детей с острым простым бронхитом.

В то же время при остром обструктивном бронхите определялись ассоциации уровня экспрессии NF-κB со степенью дыхательной недостаточности ($r=+0,24$; $p<0,05$), ее продолжительностью ($r=+0,33$; $p<0,01$) и выраженностью интоксикационного синдрома ($r=+0,24$; $p<0,05$, рис. 1).

Представляет интерес обратная зависимость времени развития ДН от активности NF-κB: чем выше был уровень экспрессии нуклеарного фактора, тем раньше формировалась бронхиальная обструкция в течение инфекционного процесса ($r=-0,35$; $p<0,01$).

Более высокий уровень экспрессии NF-κB определялся у детей с ожирением и гиперплазией тимуса ($r=+0,34$; $p<0,01$ и $r=+0,26$; $p<0,05$ соответственно). Также активность NF-κB была ассоциирована с предыдущей заболеваемостью острыми бронхитами. Чем младше был ребенок на момент первого в жизни эпизода ООБ, тем более высокая активность NF-κB регистрировалась у него при настоящем исследовании ($r=-0,37$; $p<0,01$).

Цитокиновый профиль пациентов с острым обструктивным бронхитом в начале заболевания отличался от параметров детей, больных острым простым бронхитом, достоверно более низкими концентрациями IFN-γ ($0,98\pm 0,18$ пг/мл и $2,17\pm 0,55$ пг/мл; $p<0,05$ соответственно) и IL-12 ($144,73\pm 10,30$ пг/мл и $249,00\pm 15,87$ пг/мл; $p<0,001$) (см. таблицу). Кроме того, наблюдалась обратная взаимосвязь между степенью тяжести ДН и содержанием IFN-γ в сыворотке крови ($r=-0,24$; $p<0,05$, рис. 2).

Полученные результаты подтверждают мнение о наличии нарушений Th₁-ассоциированного ответа у детей с острым обструктивным бронхитом [18, 19].

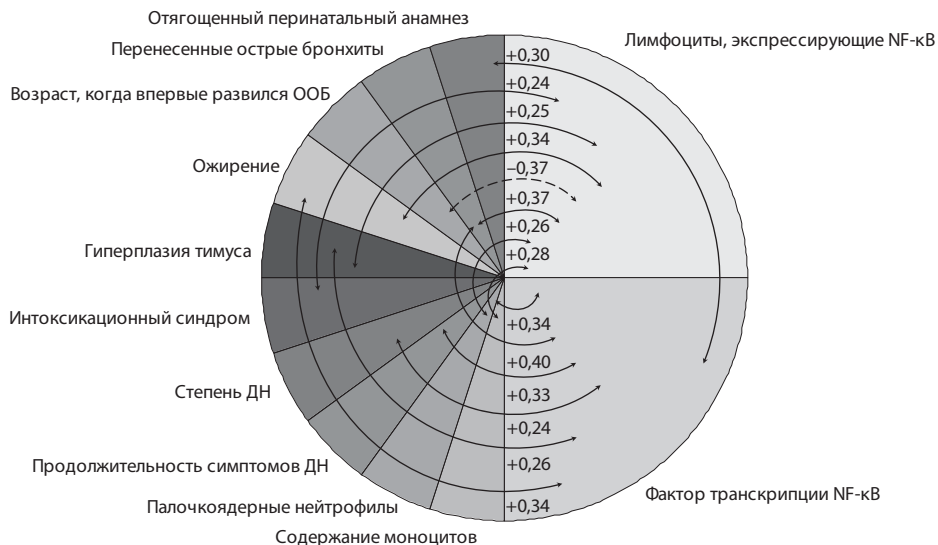


Рис. 1. Корреляции между уровнем экспрессии NF-κB и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

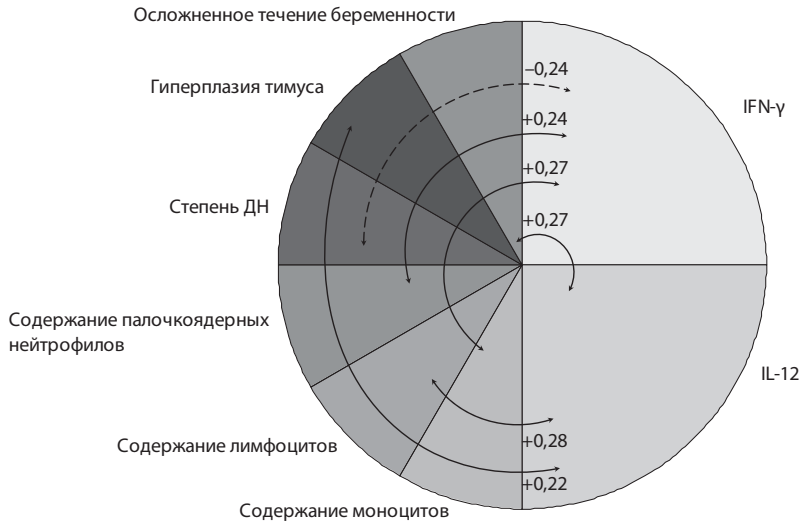


Рис. 2. Корреляции между уровнями концентраций Th1-ассоциированных цитокинов в сыворотке крови и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

Нами установлено, что риск формирования бронхиальной обструкции при остром бронхите у ДРВ является минимальным при концентрации IFN- γ выше 9,83 пг/мл (OR=0,50, 95%-й ДИ 0,31–0,81), IL-12 – выше 173,06 пг/мл (OR=0,49, 95%-й ДИ 0,30–0,82).

Что касается Th₂-ассоциированных цитокинов, то средние уровни содержания IL-4 и IL-13 в сыворотке крови всех обследованных нами детей практически соответствовали своим референтным значениям и не зависели от клинической формы острого бронхита (см. таблицу). В то же время у большинства наших пациентов регистрировалась повышенная концентрация основного маркера аллергического воспаления IgE в сыворотке крови, что можно объяснить физиологическими особенностями иммунитета, которые определяют существенное повышение чувствительности детей раннего возраста как к инфекционным факторам среды, так и к экспозиции аллергенов [19, 20]. Однако среднее содержание IgE в сыворотке крови детей с ООБ было достоверно выше, чем у детей с ОПБ (87,09±11,37 МЕ/мл и 52,37±9,57 МЕ/мл; $p < 0,05$ соответственно) (см. таблицу).

Корреляционный анализ показал, что тяжесть дыхательной недостаточности при остром обструктивном бронхите зависела от концентрации IL-13 ($r = +0,25$; $p < 0,05$), а ее продолжительность – от содержания IL-4 ($r = +0,27$; $p < 0,05$), IL-13 ($r = +0,27$; $p < 0,05$) и IgE ($r = +0,23$; $p < 0,05$) в сыворотке крови (рис. 3).

Риск формирования бронхиальной обструкции был максимальным при концентрации IL-13 в сыворотке крови от 4,06 пг/мл до 6,71 пг/мл (OR=4,0, 95%-й ДИ 2,39–6,41). Более высокий уровень содержания этого противовоспалительного цитокина выступал протекторным фактором

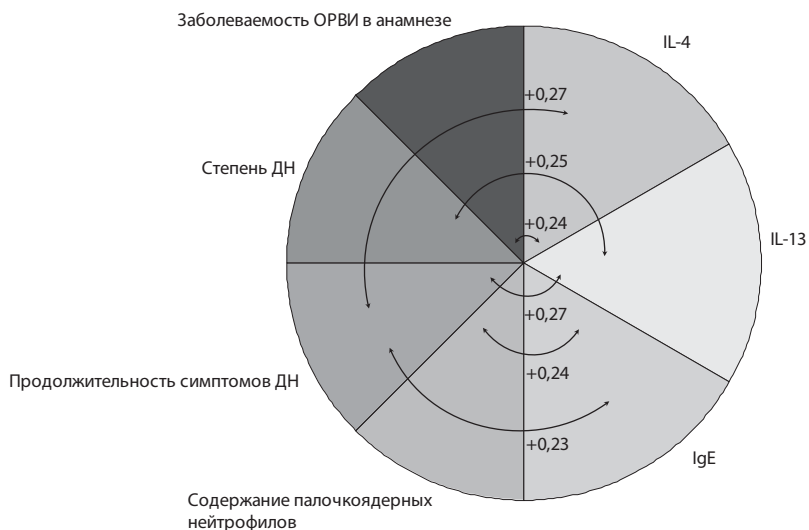


Рис. 3. Корреляции между уровнями концентраций Th2-ассоциированных цитокинов в сыворотке крови и проявлениями острого обструктивного бронхита у детей

($OR=0,40$, 95%-й ДИ $0,22-0,72$), что, вероятно, можно объяснить ингибирующим влиянием IL-13 на активность NF-κB [1, 21].

Изучение взаимоотношений молекулярно-генетических и иммунологических параметров при остром обструктивном бронхите проводилось путем построения дерева на основе корреляционной

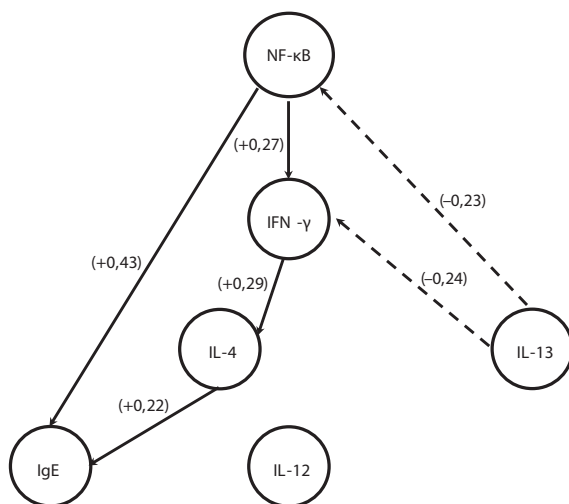


Рис. 4. Корреляционное дерево основных молекулярных провоспалительных маркеров при остром обструктивном бронхите у детей

матрицы с учетом силы и направлений влияния изучаемых характеристик. Согласно нашим данным, в остром периоде ООБ уровень активности фактора транскрипции NF-κB предопределял как концентрацию провоспалительного цитокина IFN-γ ($r=+0,27$; $p<0,05$), так и содержание IgE в сыворотке крови ($r=+0,43$; $p<0,001$, рис. 4). Кроме того, через IFN-γ транскрипционный фактор-κB оказывал положительное влияние на концентрацию IL-4 ($r=+0,29$; $p<0,01$) и следом – на содержание IgE ($r=+0,22$; $p<0,05$, рис. 4).

Полученные нами данные свидетельствуют об имеющемся при остром обструктивном бронхите цитокиновом дисбалансе, который, по всей вероятности, обусловлен особенной активностью фактора транскрипции NF-κB.

■ ВЫВОДЫ

1. Острый обструктивный бронхит у детей раннего возраста характеризуется преобладанием Th₂-ассоциированного иммунного ответа и повышенным уровнем продукции IgE.
2. Содержание IgE в сыворотке крови в остром периоде острого обструктивного бронхита поддерживается как прямым, так и опосредованным влиянием фактора транскрипции NF-κB.
3. Уровень экспрессии NF-κB при острых обструктивных бронхитах является ведущим молекулярным патогенетическим фактором, который предопределяет активность продукции цитокинов и, как следствие, тяжесть течения заболевания.
4. Медикаментозное управление активностью фактора транскрипции NF-κB может стать новым патогенетическим направлением терапии острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Abaturov A., Volosovets A., Yulish E. (2012) *Induction of molecular mechanisms of nonspecific protection of the respiratory tract*. Kiev: Private Printing FO-P Storozhuk OV, 240 p. (in Russian).
2. Lester S.N., Li K. (2014) Toll-like receptors in antiviral innate immunity. *J. Mol. Biol.*, 426 (6), pp. 1246–64. doi: 10.1016/j.jmb.2013.11.024.
3. Wullaert A., Bonnet M.C., Pasparakis M. (2011) NF-κB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell. Res.*, 21 (1), pp. 146–58. doi: 10.1038/cr.2010.175.
4. Kawai T., Akira S. (2008) Toll-like receptor and RIG-I-like receptor signaling. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1143, pp. 1–20. doi: 10.1196/annals.1443.020.
5. Mayanskiy A., Mayanskiy N., Zaslavskaya M. (2007) Nuclear factor-κB and inflammation. *Cytokines and inflammation*, 2, pp. 3–9.
6. Alvira C.M. (2014) Nuclear Factor-Kappa-B Signaling in Lung Development and Disease: One Pathway, Numerous Functions. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 100 (3), pp. 202–16. doi: 10.1002/bdra.23233.
7. Imanifooladi A.A., Yazdani S., Nourani M.R. (2010) The role of nuclear factor kappa B in inflammatory lung disease. *Inflamm. Allergy Drug Targets*, 9 (3), pp. 197–205. doi: 10.2174/187152810792231904.

8. Vallabhapurapu S., Karin M. (2009) Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev. Immunol.*, 27, pp. 693–733. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132641.
9. Okhotnikova Ye. (2016) Syndrome of airway obstruction in children: difficult questions – right decisions. *Child's health*, 1 (69), pp. 88–96.
10. Abaturov O., Rusakova O. (2015) Prediction of the individual risk of bronchial obstruction during acute bronchitis at infants. *Child's health*, 1 (60), pp. 55–60.
11. Pacheco-Gonzalez R.M., Mallol J., Solé D. (2016) Factors associated with the time to the first wheezing episode in infants: a cross-sectional study from the International Study of Wheezing in Infants (EISL). *NPJ Prim. Care Respir. Med.*, 26: 15077. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.77.
12. Taylor-Robinson D.C., Pearce A., Whitehead M. (2016) Social inequalities in wheezing in children: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Eur. Respir. J.*, 47 (3), pp. 818–828. doi: 10.1183/13993003.01117-2015.
13. Beigelman A., Bacharier L.B. (2014) Infection-induced wheezing in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 133 (2), pp. 603–4. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.001.
14. Fogaça H.R., de Lima Marson F.A., Toro A.A. (2014) Epidemiological aspects of and risk factors for wheezing in the first year of life. *J. Bras. Pneumol.*, 40 (6): 61725. doi: 10.1590/S1806-37132014000600005.
15. Bessa O.A., Leite A.J., Sole D., Mallol J. (2014) Prevalence and risk factors associated with wheezing in the first year of life. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 90 (2), pp. 190–6. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.08.007.
16. Moraes L.S., Takano O.A., Mallol J., Sole D.J. (2013) Risk factors associated with wheezing in infants. *Pediatr. (Rio J.)*, 89 (6), pp. 559–66. doi: 10.1016/j.jpmed.2013.04.004.
17. El-Gamal Y.M., El-Sayed S.S. (2011) Wheezing in infancy. *World Allergy Organ. J.*, 4 (5), pp. 85–90. doi: 10.1097/WOX.0b013e318216b41f.
18. Smirnov I., Kucherenko A., Mityushin I., Bakradze M. (2014) [Cytokine profile during bacterial and viral infections at children]. *Russian Pediatric Journal*, 17 (4), pp. 14–19.
19. Tregoning J.S., Schwarze J. (2010) Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology. *Clin. Microbiol. Rev.*, 23 (1), pp. 74–98. doi: 10.1128/CMR.00032-09.
20. Kushnareva M., Vinogradova T., Keshishyan E. (2016) Features of immune status and interferon system at infants. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 3, pp. 12–21.
21. Deepak P., Kumar S., Acharya A. (2007) Interleukin-13-induced type II polarization of inflammatory macrophages is mediated through suppression of nuclear factor-kappaB and preservation of IkappaBalpha in a T cell lymphoma. *Clin. Exp. Immunol.*, 149 (2), pp. 378–86. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03427.x.