

УДК: 612.225/.226:616.2-053.4/-71:616.91(579.887.111+579.552.11)

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

## КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

А.С.Манукян, А.Г.Приходько

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут иметь широкий спектр клинических проявлений и вызывать долгосрочные последствия, которые требуют дополнительного изучения. **Цель:** определить клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 103 ребенка (38 девочек и 65 мальчиков), перенесших острую респираторную инфекцию. Средний возраст детей составил  $12,2 \pm 0,34$  лет; рост  $144,3 \pm 1,88$  см, вес  $38,0 \pm 1,63$  кг. Детям проведена комплексная диагностика, включая анкетирование по расширенному опроснику API (Asthma Predictive Index), забор биологического материала из рото- и носоглотки с целью обнаружения респираторных РНК- и ДНК-вирусов, забор периферической крови для определения специфических антител класса М и G к атипичным возбудителям методом иммуноферментного анализа. Были выполнены: спирометрия (ЖЕЛ (жизненная емкость легких), ОФВ<sub>1</sub> (объем форсированного выдоха за первую секунду), соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, ПОС (пиковая объемная скорость выдоха), МОС<sub>50</sub> (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 50% ФЖЕЛ), МОС<sub>75</sub> (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 75% ФЖЕЛ), СОС<sub>25-75</sub> (средняя объемная скорость между 25% и 75% объема ФЖЕЛ)) с проведением ингаляционной бронходилатационной пробы с  $\beta_2$ -агонистом короткого действия (сальбутамол), а также бронхопровокационная проба с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной воды (ИДВ). **Результаты.** В первую группу были включены 53 ребенка с измененной реактивностью дыхательных путей на пробу ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИДВ}} -5,6 [-13,0; 6,5]$ )%, а во 2 группу – 38 детей, не реагирующих на пробу с ИДВ ( $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИДВ}} -2,9 [-6,0; -1,6]$ )%. Дети 1 группы имели более низкие значения спирометрических параметров в сравнении со 2 группой: ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ составил  $96,0 [92,0; 102,0]$  и  $101,0 [94,0; 104,0]$ % ( $p = 0,042$ ); СОС<sub>25-75</sub>  $68,0 [52,0; 88,0]$  и  $80,0 [64,0; 95,0]$ % ( $p = 0,029$ ), соответственно. При анализе респираторных возбудителей в 1 группе, относительно 2 группы, прослеживалась более высокая частота выявления специфических антител к *Mycoplasma pneumoniae* 42 и 18% ( $\chi^2 = 4,423$ ;  $p < 0,05$ ), соответственно. Кроме того, у детей 1 группы в 28% случаев определялось сочетанное инфицирование 2–4 возбудителями одновременно, в сравнении с детьми 2 группы – 8% случаев ( $\chi^2 = 4,594$ ;  $p < 0,05$ ). По результатам корреляционного анализа высокому уровню IgM к *M. pneumoniae* соответствовал более выраженный ответ мелких дыхательных путей на бронхопровокацию ИДВ ( $\Delta\text{СОС}_{25-75\text{ ИДВ}}$ ) ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ). **Заключение.** Проведенное исследование подтверждает значительное влияние респираторных инфекций на реактивность дыхательных путей у детей, что проявляется в снижении спирометрических параметров, повышенной частоте выявления патогенспецифических антител и их связи с реакцией бронхов на осмотический стимул. Результаты нашего исследования подчеркивают важность ранней диагностики постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

**Ключевые слова:** реактивность дыхательных путей, респираторные инфекции у детей, РНК-вирусы, ДНК-вирусы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, сочетанные (микст) инфекции.

## CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF POST-INFECTIOUS AIRWAY REACTIVITY FORMATION IN CHILDREN

### Контактная информация

Айкуш Славиковна Манукян, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Aykush S. Manukyan, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

### Для цитирования:

Манукян А.С., Приходько А.Г. Клинико-функциональные особенности течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.97. С.69–81. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

### For citation:

Manukyan A.S., Prihodko A.G. Clinical and functional features of post-infectious airway reactivity formation in children. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (97):69–81 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-97-69-81

A.S.Manukyan, A.G.Prikhodko

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000,  
Russian Federation

**SUMMARY. Introduction.** Recurrent respiratory infections in children can present with a wide range of clinical manifestations and may lead to long-term consequences that require further investigation. **Aim.** To determine the clinical and functional characteristics of the post-infectious reactivity of the airways in children. **Materials and methods.** The study involved 103 children (38 girls and 65 boys) who had suffered from an acute respiratory infection. The average age of the children was  $12.2 \pm 0.34$  years; height  $144.3 \pm 1.88$  cm, weight  $38.0 \pm 1.63$  kg. A comprehensive diagnostic assessment was conducted, including a questionnaire based on the expanded Asthma Predictive Index (API), collection of biological material from the oropharynx and nasopharynx to detect respiratory RNA and DNA viruses, and collection of peripheral blood to determine specific antibodies of classes M and G to atypical pathogens using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The following tests were performed: spirometry (FVC (forced vital capacity),  $FEV_1$  (forced expiratory volume in the first second),  $FEV_1/FVC$  ratio, PEFR (peak expiratory flow rate),  $MEF_{50}$  (maximum expiratory flow at the moment of exhaling the first 50% of FVC),  $MEF_{75}$  (maximum expiratory flow at the moment of exhaling the first 75% of FVC), and  $MEF_{25-75}$  (mean expiratory flow between 25% and 75% of FVC)) with an inhalation bronchodilator test using a short-acting  $\beta_2$ -agonist (salbutamol), as well as a bronchial provocation test with ultrasonic inhalation of distilled water (IDW). **Results.** The first group included 53 children with altered airway reactivity to the IDW test ( $\Delta FEV_{1 IDW} -5.6 [-13.0; 6.5] \%$ ), while the second group consisted of 38 children who did not react to the IDW test ( $\Delta FEV_{1 IDW} -2.9 [-6.0; -1.6] \%$ ). Children in the first group had lower spirometric parameters compared to the second group:  $FEV_1/FVC$  was  $96.0 [92.0; 102.0]$  and  $101.0 [94.0; 104.0] \%$  ( $p=0.042$ ); and  $MEF_{25-75}$  was  $68.0 [52.0; 88.0]$  and  $80.0 [64.0; 95.0] \%$  ( $p=0.029$ ), respectively. When analyzing respiratory pathogens, the first group showed a higher frequency of specific antibodies to *M. pneumoniae* at 42% compared to 18% in the second group ( $\chi^2=4.423$ ;  $p<0.05$ ). Additionally, in the first group, 28% of cases showed combined (mixed) infection with 2-4 pathogens simultaneously, compared to 8% in the second group ( $\chi^2=4.594$ ;  $p<0.05$ ). Correlation analysis indicated that a high level of IgM antibodies to *M. pneumoniae* corresponded to a more pronounced response of the small airways to bronchoprovocation with IDW ( $\Delta MEF_{25-75 IDW}$ ) ( $r = -0.63$ ;  $p=0.01$ ). **Conclusion.** The study confirms the significant impact of respiratory infections on airway reactivity in children, manifested by decreased spirometric parameters, an increased frequency of pathogen-specific antibodies, and their association with bronchial response to osmotic stimuli. The results of our study highlight the importance of early diagnosis of post-infectious airway reactivity in children.

**Key words:** airway reactivity, respiratory infections in children, RNA viruses, DNA viruses, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, combined (mixed) infections.

Рекуррентные респираторные инфекции у детей могут иметь широкий спектр клинических проявлений и вызывать долгосрочные последствия [1]. Факторы, определяющие их течение, являются сложными и включают в себя генетический фон ребенка, микробиом дыхательных путей, вовлеченный респираторный возбудитель, возраст на момент заражения, воздействие сигаретного дыма и другие [2]. Дети, перенесшие бронхиолит и повторные бронхиты в раннем возрасте, сталкиваются с нарушением вентиляционной функции легких и стабильно прогнозируемой гиперреактивностью бронхов в подростковом возрасте, что многократно увеличивает риск возникновения бронхиальной астмы (БА) в будущем [3].

Наиболее частой этиологической причиной, приводящей к увеличению реактивности дыхательных путей, являются респираторные вирусы [4]. К РНК-вирусам относят респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), риновирус, метапневмовирус человека, вирусы парагриппа, гриппа и коронавирусы [4]. ДНК-вирусы, включая аденовирусы и бокавирусы, встречаются значительно реже [4]. Данные вирусы могут влиять на реактивность дыхательных путей, как путем прямого повреждающего воздействия на стенку бронхов, так и опосредованно, в результате длительного воспаления

[4, 5]. Прямое повреждение возникает за счет окислительного стресса и апоптоза эпителиоцитов [6], опосредованное формируется посредством выработки вирусспецифических антител (иммуноглобулин (Ig) E), гранулоцитарно-зависимого воспаления и усиленного высвобождения провоспалительных медиаторов [4, 5].

Помимо вирусов, такие атипичные возбудители как *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* также могут служить причиной появления рецидивирующих хрипов при дыхании и способствовать формированию астмы у предрасположенных к ней детей [7]. При их длительном внутриклеточном персистировании происходит истощение эпителиоцитов, это сопровождается окислительным стрессом, формированием биопленок, продукцией экзотоксина *M. pneumoniae*, липополисахаридов и белков теплового шока *Ch. pneumoniae*, что приводит к нарушению барьерной функции эпителия, увеличению его проницаемости и бронхиальному воспалению [8-10]. Помимо того, патогены могут активировать сенсорные нервные окончания дыхательных путей, усиливая чувствительность бронхов к различным внешним триггерам и увеличивая секрецию слизи [11, 12]. Дальнейшее иммуноопосредованное повреждение возникает в результате высвобождения различных провоспалительных цито-

кинов и хемокинов, продукции патогенспецифических антител IgE, участвующих в регуляции бронхиального тонуса, прогрессировании воспаления и нарушении проходимости дыхательных путей [11, 12].

Учитывая растущее количество случаев респираторных инфекций, их потенциальные долгосрочные последствия [1, 4, 5, 11, 12], целью данного исследования стало определение клинико-функциональных особенностей течения постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

**Материалы и методы исследования**

В исследовании приняли участие дети (n = 103) обоих полов в возрасте от 7 до 17 лет, перенесшие острую респираторную инфекцию, в том числе часто болеющие дети.

Не включались в исследование: дети с подтверждённым диагнозом БА; дети младше 7 лет; совершеннолетние; дети, которые не могли корректно выполнить спирометрическое исследование; дети с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), острым бронхитом и острой патологией других органов и систем на момент проведения клинических исследований; дети, родители которых не подписали информи-

рованное согласие на участие в клиническом исследовании; дети, получавшие комбинированные бронходилатирующие средства, препараты, содержащие ингаляционные глюкокортикостероиды в сочетании с  $\beta_2$  агонистами, а также блокаторы лейкотриеновых рецепторов в течение последних 6 месяцев.

Исследование было одобрено локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД (протокол № 7 от 18 октября 2023 года), проведено в соответствии с Федеральным законом № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями, в том числе от 28 декабря 2024 года). Также учтены требования Хельсинкской декларации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека, WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Все родители были ознакомлены с планом предстоящих исследований и дали письменное информированное согласие на участие детей, в котором подробно разъяснялись все аспекты исследования и его продолжительность. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

**Таблица 1**

**Дизайн клинического исследования детей**

1 день	– сбор анамнеза и жалоб пациента – анкетирование – физикальный осмотр – забор биологического материала из рото- и носоглотки – забор крови для клинического, биохимического, иммуноферментного исследований – спирометрия с последующим проведением ингаляционной бронходилатационной пробы с $\beta_2$ -агонистом короткого действия (сальбутамол)
2 день	– выполнение ингаляционной бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ)

Для каждого ребенка, участвующего в исследовании, была создана тематическая карта пациента, предназначенная для систематизации информации, диагностики и мониторинга состояния здоровья. Тематическая карта пациента содержала общие сведения о ребёнке, включая его антропометрические параметры, анамнез жизни и заболевания, жалобы, раннее перенесённые болезни и полученное лечение, данные объективного осмотра. В разделе жалоб особое внимание уделялось таким респираторным симптомам, как кашель, уточнялся его тип (сухой, лающий, спастический и т.д.), продолжительность и время возникновения (утренний, ночной и т.д.) с целью определения его природы и возможных триггеров. Помимо этого, выясняли, присутствуют ли у ребенка эпизоды дыхательного дискомфорта, хрипов при дыхании, время и причину их появления, дышит ребенок в основном ртом или носом, присутствует заложенность носа, храп во сне. При опросе родителя уделяли внимание частоте

заболеваний ребенка вирусными инфекциями, времени и длительности ОРЗ, его реакции на такие факторы окружающей среды, как холодный воздух и повышенная влажность. Мы также выясняли, какова физическая активность ребенка, наличие домашних аллергенов (животные, растения, плесень) и возможные реакции на них, пищевые предпочтения и непереносимость продуктов, что позволяло определить дополнительные потенциальные триггеры.

При сборе анамнеза жизни, маме задавали вопросы о течении беременности и особенностях родов, а также о возрасте ребенка на момент возникновения первого эпизода обструкции и возможных причин, которые могли его спровоцировать. Также интересовались наличием респираторных заболеваний у других детей в семье (если таковые есть) и наследственностью по заболеваниям дыхательной системы, таким как бронхиальная астма, аллергический ринит и т.д. Учитывались социальные факторы, которые могли существенно по-

влиять на здоровье ребенка, включая курение родителей, злоупотребление алкоголем одним из родителей, условия проживания.

В рамках данного научного исследования было проведено анкетирование с использованием модифицированного нами опросника предиктивного индекса астмы (Asthma Predictive Index – API), предложенного Castro-Rodríguez J.A. et al. (2000). Данный индекс широко используется для оценки предрасположенности ребенка к БА [13]. Модифицированный опросник включал два ключевых компонента (блока) – основной и дополнительный, опирающиеся на факторы риска формирования астмы. В раздел основных факторов были включены такие важные элементы, как наличие астмы у одного или обоих родителей, повышенный уровень общего IgE выше 500 МЕ/мл у ребенка, возникновение бронхообструктивного синдрома до трёхлетнего возраста, экзема или атопический дерматит, а также курение матери во время беременности. Каждый элемент из раздела основных факторов оценивался в 2 балла, а наличие астмы у обоих родителей – в 3 балла. В раздел дополнительных факторов были включены такие как – присутствие у ребёнка аллергического ринита, эозинофилии, повышенного уровня общего IgE до 499 МЕ/мл, появление бронхообструктивного синдрома после трёхлетнего возраста, одышки или кашля при физической активности, на стимулы окружающей среды (холодный воздух, повышенная влажность воздуха), пассивное курение и аденоидит. Каждому из дополнительных факторов присуждался 1 балл, кроме пассивного курения и аденоидита – по 0,5 балла. По завершении тестирования, баллы, полученные в обоих блоках, суммировались для интерпретации: 4 балла и менее оценивали как низкий риск, от 4 до 6 баллов – как высокий риск, если сумма превышала 6 баллов – то очень высокий риск формирования астмы.

С целью обнаружения РНК-вирусов (РСВ, риновирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа, гриппа и коронавируса) и ДНК-вирусов (аденовирусы и бокавирусы) выполнялись соскобы из рото- и носоглотки. Исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 (Россия). Использовался набор реагентов для выявления нуклеиновых возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека (ОРВИ Комплекс) фирмы «ДНК-Технология» (Россия). За несколько часов до процедуры рекомендовалось избегать приема пищи и напитков, чтобы минимизировать риск загрязнения образцов. Также следовало воздержаться от промывания носа, очищения зубов, ополаскивания ротовой полости с использованием антисептиков и других препаратов, которые могли повлиять на получаемый результат.

С целью выявления атипичных внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*) у детей проводился забор образцов периферической крови из локтевой вены (*vena cubitalis*) в вакуумные пробирки

(вакутейнеры), содержащие антикоагулянт – этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Объем получаемой от ребенка крови составлял 5 мл, собранные образцы материала хранились при температуре  $\approx 2^{\circ}\text{C}$  до момента центрифугирования. В последующем методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись специфические антитела класса М и G к *M. pneumoniae* и *Ch. pneumoniae* в сыворотке крови с помощью набора фирмы «ВекторБест» (Россия). Для этого использовались автоматический микропланшетный промыватель Wellwash Thermo Fisher Scientific (США) и ИФА-фотометр Multiskan FC (США). Перед каждым циклом исследований проводилась калибровка анализаторов. Рассчитывался индекс поглощения (ИП) для каждого образца,  $\text{ИП} \geq 1,1$  считался положительным результатом.

С целью оценки функции внешнего дыхания детям проводили спирометрию на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Родителям рекомендовали воздержаться от приема ребенком любых лекарственных препаратов, влияющих на дыхательную систему за 24 часа до исследования. В ходе спирометрии определялись ключевые параметры кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ): ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких),  $\text{ОФВ}_1$  (объем форсированного выдоха за первую секунду), соотношение  $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ , ПОС (пиковая объемная скорость выдоха),  $\text{МОС}_{50}$  (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 50 % ФЖЕЛ),  $\text{МОС}_{75}$  (максимальная объемная скорость в момент выдоха первых 75% ФЖЕЛ),  $\text{СОС}_{25-75}$  (средняя объемная скорость между 25% и 75% объема ФЖЕЛ). После определения функции дыхания методом спирометрии, с целью выявления скрытого компонента обструкции, ребёнку проводилась аэрозольная ингаляция короткодействующим  $\beta_2$ -агонистом (сальбутамол, 200 мкг). Проба считалась положительной при увеличении  $\text{ОФВ}_1$  на 12% и более, а также при увеличении объема более 200 мл [14].

Реактивность дыхательных путей оценивали с помощью бронхопровокационной пробы с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ) [15]. Тестирование пациентов проводилось в положении сидя, во время спирометрии и при ингаляции аэрозолей через небулайзер носовое дыхание перекрывали наложением специальной назальной клипсы. На первом этапе исследования после выполнения исходной спирограммы оценивали  $\text{ОФВ}_1$ . При  $\text{ОФВ}_1$  75% и выше дети вдыхали аэрозоль стерильного изотонического (0,9%) раствора хлорида натрия (NaCl), производимого с помощью ультразвукового ингалятора (Вулкан 3, Россия). Ингаляция длилась 3 минуты при спокойном дыхании ребенка, затем проводилась спирометрия для оценки изменения показателей вентилиционной функции легких ( $\text{ОФВ}_1$ ). Разница между значениями до и после ингаляции фиксировалась с подсчетом в процентах от исходного значения. Если па-



дение  $ОФВ_1$  составляло 10% и более исследование заканчивалось, ребёнку вводился сальбутамол с целью купирования бронхоспазма. На следующем этапе дети ингалировали дистиллированную воду на протяжении 3 минут при спокойном дыхании. Как и в предыдущем случае, после ингаляции проводилась спирометрия для анализа изменений параметров ПОФВ. В течение восстановительного периода, который длился 5 минут, показатели регистрировались дважды сразу после ингаляции и по истечении 5 минут. Основным критерием гиперреактивности дыхательных путей после пробы ИДВ служило падение  $ОФВ_1$  более чем на 10% от исходного значения на первой минуте и более чем на 15% на пятой минуте. В случае возникновения бронхоспазма после завершения бронхопровокационного теста детям проводилась ингаляция аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг для купирования обструкции. Реакцию дыхательных путей на сальбутамол оценивали через 15 минут после ингаляции препарата. Весь период бронхопровокационного тестирования дети находились под наблюдением медицинского персонала, который следил за их состоянием и комфортом. Все функциональные исследования проводились в строгом соответствии с федеральными и международными стандартами, что обеспечивало надежность и точность полученных результатов [14, 15].

Статистический анализ выполненных исследований был проведен с использованием стандартных методов вариационной статистики программы «Автоматизированная система диспансеризации» (собственная разработка) [16]. В случае нормального (гауссового) распределения применялся непарный критерий  $t$  (критерий Стьюдента). В случае отсутствия нормального распределения использовался критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в формате  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего) или в виде медианы с межквартильным размахом ( $Me [Q1; Q3]$ ). Для анализа распространенности признака в сравниваемых группах (частота

альтернативного распределения) использовался критерий  $\chi^2$  (К. Пирсона). С целью выявления зависимостей между измеренными характеристиками был выполнен корреляционный анализ по Спирмену ( $\rho$ ). Критический уровень значимости ( $p$ ) для всех расчетов был установлен 0,05 или ниже.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 103 ребенка, включая 38 девочек и 65 мальчиков, перенесших острую респираторную инфекцию. Средний возраст детей –  $12,2 \pm 0,34$  лет, рост –  $144,3 \pm 1,88$  см, вес –  $38,0 \pm 1,63$  кг. При проведении спирометрии были получены следующие показатели: ФЖЕЛ – 93,0 [84,0; 103,0]%,  $ОФВ_1$  – 91,0 [81,0; 102,0]%, соотношение  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  – 97,0 [92,0; 103,0]%. Прирост  $\Delta ОФВ_1$  после ингаляции короткодействующего  $\beta_2$ -агониста в среднем по группе – 4,0 [0,01; 8,0]%,  $\Delta ОФВ_1$  после бронхопровокационной пробы с ИДВ варьировал от -32% до 33%, составляя в среднем по группе -3,20 [-8,80; 4,63]%.

При анализе респираторных возбудителей (рис. 1), зарегистрированных у пациентов, наиболее часто встречалась *M. pneumoniae*, которая была обнаружена у 33 детей (32,04%). Специфические антитела класса М в сочетании с IgG были выявлены у 27 детей (26,21%), только IgG – у остальных 6 детей (5,83%). Следующими по частоте обнаружения у детей были: риновирус – 19 человек (18,45%), SARS-CoV-2 – 9 (8,74%), *Bordetella pertussis* – 8 (7,76%). *Ch. pneumoniae* была подтверждена у 7 детей (6,89%), при этом сочетание специфических антител классов М и G было получено у 4 детей (3,9%), только IgG – у 3 детей (2,91%). Метапневмовирус и коронавирус NL63 выявлены у 3 детей (по 2,91%, каждый), коронавирус OC43 и аденовирус – у 2 детей (по 1,94%, каждый). РСВ, парагрипп 1 типа, коронавирус 229Е, бокавирус и грипп А были обнаружены только в 1 случае (по 0,97%, каждый).

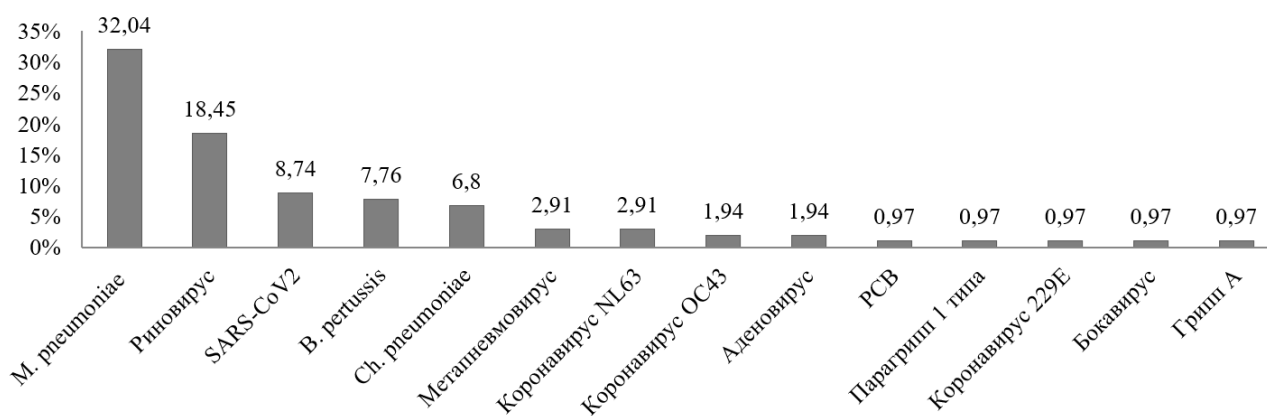


Рис. 1. Частота выявления респираторных патогенов у обследованных больных, в % от общего количества детей.

У 12 детей из общего количества обследуемых в связи с возникновением приступообразного кашля при выполнении дыхательных манёвров не удалось оценить реакцию дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с ИДВ. Такие дети не включались в дальнейшую статистическую обработку. С учётом полученных данных после анализа результатов бронхопровокационной пробы ИДВ остальные дети ( $n = 91$ ) были разделены на две группы. В 1 группу были включены 53 ребенка с измененной реактивностью дыхательных путей. В эту группу вошли 17 детей с гиперреактивностью дыхательных путей на бронхопровокационную пробу с падением  $ОФВ_1$  в среднем на  $-13,57 \pm 2,3\%$ , 26 детей у которых отмечалось парадоксальное улучшение проходимости дыхательных путей, превышавшее пределы повторяемости показателя, прирост  $ОФВ_1$  после провокации в среднем составил  $14,4 \pm 2,1\%$ , а также 10 детей у которых проба ИДВ была прекращена сразу после ингаляции физиологического раствора ( $0,9\% NaCl$ ), поскольку снижение  $ОФВ_1$  составило  $-16,1 \pm 2,14\%$ . Стоит отметить, что эти дети с бронхоспазмом на ингаляцию  $0,9\% NaCl$  по своим субъективным ощущениям не испытывали никаких клинических симптомов, в том числе затрудненного дыхания. Тем не менее, реакция со стороны дыхательных путей была интерпретирована как бронхоспазм и требовала применения  $\beta_2$ -адреномиметика короткого действия (сальбутамол) в дозировке 200 мкг для купирования приступа. Во 2 группу были включены 38 детей, у которых была зарегистрирована отрицательная реакция на бронхопровокационную

пробу с ИДВ, то есть не реагирующие на данный стимул, изменения  $\Delta ОФВ_1$  после провокации были невысокими и в среднем по группе составили  $2,89 \pm 0,49\%$ .

Проведя сравнительный анализ физиологических параметров, мы не нашли различий по медиане возраста детей. Так, средний возраст детей в 1 группе составил 10 [8; 11] лет, во второй – 10 [8; 13] лет, ( $p = 0,21$ ). Однако сравнение детей по росту показало, что в 1 группе он составил 142 [134; 153] см, тогда как во 2 группе – 153 [138; 164] см. Разница между группами оказалась статистически значимой ( $p = 0,027$ ), дети из 1 группы были достоверно ниже, чем дети из 2 группы. Кроме того, медианное значение веса детей 1 группы было меньше, чем во второй, и составляло 38 [28; 45] кг против 43 [30; 64] кг ( $p = 0,023$ ) соответственно, что могло иметь клиническое значение и указывать на различия в их физическом развитии. Нами не было обнаружено существенной разницы между группами с точки зрения недоношенности и патологического перинатального анамнеза. В 1 группе у одного ребёнка была выявлена бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, во 2 группе детей с данной патологией не было ( $\chi^2 = 0,028$ ,  $p > 0,05$ ).

Оценивая результаты тестирования по модифицированному опроснику API (рис. 2), мы наблюдали в группе детей с измененной реактивностью бронхов на пробу ИДВ большее число лиц с общим числом баллов свыше 4 относительно пациентов 2 группы, не реагирующих на данный триггер – 73% и 34% ( $\chi^2 = 12,45$ ;  $p < 0,001$ ) соответственно.

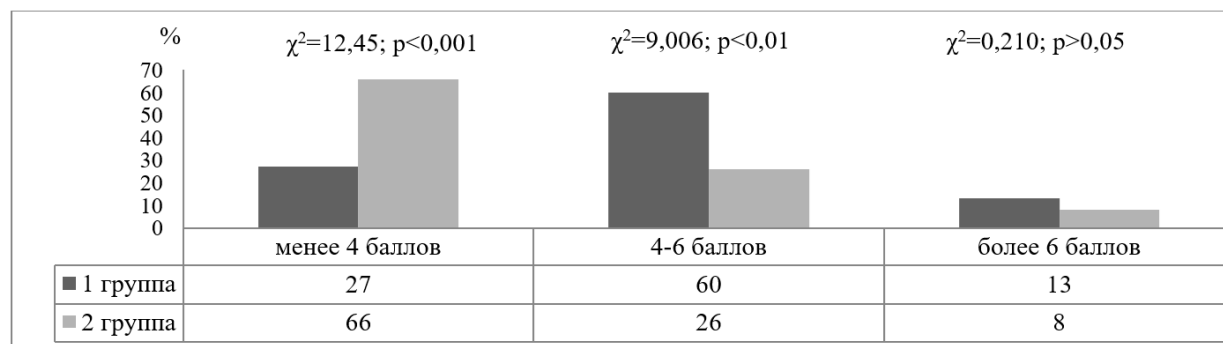


Рис. 2. Результаты тестирования обследованных больных по модифицированному опроснику API (% от числа детей в группах).

При анализе респираторных жалоб было установлено, что у 37 детей (69,9%) из 1 группы кашель продолжался более трех недель, тогда как во 2 группе такой длительный кашель был у 11 детей (29%) ( $\chi^2 = 13,223$ ;  $p < 0,001$ ). Кашель менее трёх недель был у 16 детей (30,1%) 1 группы и у 27 ребенка (71%) 2 группы ( $\chi^2 = 13,223$ ;  $p < 0,001$ ). В 1 группе у 37 больных (69,9%) кашель имел спастический характер, усиливался преимущественно в вечернее и ночное время, тогда как во 2 группе подобный кашель был у 14 детей (36,8%) ( $\chi^2 = 8,472$ ;  $p < 0,01$ ). В 1 группе у 25 детей (47%) кашель был более продуктивным, проявлялся в основном в утренние часы и в течение дня, тогда как

во 2 группе такой кашель возникал у 33 детей (86,8%) ( $\chi^2 = 13,4$ ;  $p < 0,001$ ).

Свистящее дыхание и дистанционные хрипы наблюдались у 33 (62%) детей в 1 группе и у 13 (34%) детей во 2 группе, что подтверждается статистически значимым различием ( $\chi^2 = 5,89$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, у 31 ребенка (58,5%) из 1 группы кашель возникал при вдыхании холодного воздуха, независимо от респираторной инфекции, в то время как во 2 группе такая реакция отмечалась лишь у 11 человек (29%) ( $\chi^2 = 4,297$ ;  $p < 0,05$ ). Также следует отметить, что затрудненное дыхание в ответ на воздействие холодного воздуха наблюдалось у 10 (19%) детей из 1 группы, в то время,

как во 2 группе подобная реакция отмечалась лишь у 1 (3%) ребенка ( $\chi^2 = 4,068$ ;  $p < 0,05$ ). После воздействия холодного воздуха в тёплом помещении случаи возникновения кашля в обеих группах встречались часто, однако, без статистически значимых различий. Эпизоды затруднённого дыхания после холода в тёплом помещении были сравнительно редкими как в 1, так и во 2

группах, и также не продемонстрировали статистической значимости. В то же время, случаи респираторных жалоб, связанных с повышенной влажностью воздуха, были более распространены в группе 1, однако не достигли уровня статистически значимого уровня (рис. 3).



Рис. 3. Частота возникновения респираторных симптомов в ответ на стимулы окружающей среды у обследованных больных (% от числа детей в группах).

При анализе анамнестических данных было установлено, что у детей из 1 группы бронхообструктивный синдром возникал в 80% случаев (42 ребенка) до достижения трехлетнего возраста, в то время как во 2 группе этот показатель составлял 34% (13 детей) ( $\chi^2 = 16,94$ ;  $p < 0,001$ ). После трехлетнего возраста периодические эпизоды бронхообструкции сохранялись у 68% детей ( $n = 36$ ) 1 группы, а во 2 группе данный показатель остался неизменным (34%) ( $\chi^2 = 8,811$ ;  $p < 0,01$ ). Следует подчеркнуть, что в обеих группах более трети пациентов имели в анамнезе случаи аллергического ринита. В 1 группе было зарегистрировано 47% (25 детей) случаев аллергического ринита в анамнезе, во 2 группе – 37% (14 детей), однако различия не достигли статистической значимости ( $\chi^2 = 0,588$ ;  $p > 0,05$ ). Кроме того, в 1 группе атопический дерматит наблюдался чаще, чем во второй и составил 51% (27 детей) против

16% (6 детей) ( $\chi^2=10,362$ ; ( $p<0,01$ ), соответственно. Рядом исследователей было показано, что повреждение барьерной функции кожи и слизистой дыхательных путей может повысить их проницаемость для аллергенов и возбудителей ОРЗ, облегчая тем самым их проникновение в организм [4, 17].

Обращает на себя внимание, что в обеих группах были получены повышенные средние значения общего IgE, которые в 1 группе составили 161 [31,2; 689,6] МЕ/мл, во второй группе – 192 [23,6; 450,65] МЕ/мл ( $p = 0,434$ ). Только у 23 детей (43,4%) 1 группы и 13 детей (34,2%) 2 группы уровень общего IgE был ниже 100 МЕ/мл ( $\chi^2 = 0,444$ ;  $p > 0,05$ ), у остальных 30 детей (56,6%) 1 группы и 25 детей (65,8%) 2 группы регистрировались высокие значения IgE, более 100 МЕ/мл (рис. 4).

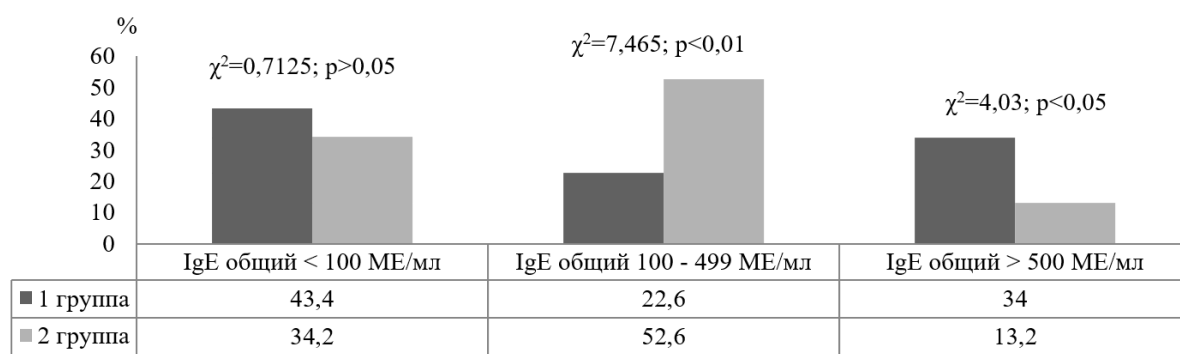


Рис. 4. Уровень общего IgE у обследованных больных (% от числа детей в группах).

При анализе респираторных возбудителей в обеих группах прослеживалась высокая частота выявления специфических антител к *M. pneumoniae*. Так в 1 группе они были обнаружены в 22 случаях (42%); в 18 случаях были определены антитела класса М, в 4 случаях – антитела класса G. Во 2 группе (с отрицатель-

ной реакцией на ИДВ) возбудитель регистрировался у 7 детей (18%), из них у 6 детей были выявлены антитела класса М, у одного ребенка – класса G ( $\chi^2 = 4,423$ ;  $p < 0,05$ ). В случае остальных инфекций статистически значимых различий по группам не было отмечено (табл. 2).

Таблица 2

Частота выявления респираторных патогенов в группах обследованных детей

Инфекции	1 группа (n=53)		2 группа (n=38)		$\chi^2$	p
	количество детей	% от числа детей в группе	количество детей	% от числа детей в группе		
<i>M. pneumoniae</i>	22	41,50	7	18,42	$\chi^2 = 4,423$	$p < 0,05$
Риновирус	7	13,20	8	21,00	$\chi^2 = 0,501$	$p > 0,05$
SARS-CoV-2	7	13,20	1	2,63	$\chi^2 = 1,909$	$p > 0,05$
<i>B. pertussis</i>	5	9,43	1	2,63	$\chi^2 = 0,741$	$p > 0,05$
<i>Ch. pneumoniae</i>	5	9,43	1	2,63	$\chi^2 = 0,741$	$p > 0,05$
Метапневмовирус	3	5,66	0	0,00	$\chi^2 = 2,161$	$p > 0,05$
Коронавирус NL63	2	3,77	0	0,00	$\chi^2 = 0,236$	$p > 0,05$
Коронавирус OC43	2	3,77	0	0,00	$\chi^2 = 0,236$	$p > 0,05$
Аденовирус	1	1,88	1	2,63	$\chi^2 = 0,028$	$p > 0,05$
РСВ	1	1,88	0	0,00	$\chi^2 = 0,028$	$p > 0,05$
Бокавирус	1	1,88	0	0,00	$\chi^2 = 0,028$	$p > 0,05$
Коронавирус 229E	0	0,00	1	2,63	$\chi^2 = 0,028$	$p > 0,05$
Грипп А	0	0,00	2	5,26	$\chi^2 = 0,929$	$p > 0,05$
Парагрипп 1 типа	0	0,00	0	0,00	-	-

Дальнейший анализ показал (табл. 3), что в 1 группе, у лиц с измененной реактивностью бронхов на пробу ИДВ, в 28,3% случаев (15 детей) определялось сочетанное (микст) инфицирование 2–4 возбудителями

одновременно, тогда как во 2 группе такая закономерность была обнаружена лишь у 7,9% (3 детей),  $\chi^2 = 4,594$ ; ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Распределение сочетанных инфекций по группам обследованных детей

Сочетанные инфекции	1 группа (n=53)	Сочетанные инфекции	2 группа (n=38)
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i>	2	<i>M. pneumoniae</i> , риновирус	2
<i>M. pneumoniae</i> , коронавирус OC43	2	<i>M. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i> , риновирус	1
<i>M. pneumoniae</i> , SARS-CoV-2	2		
<i>M. pneumoniae</i> , коронавирус NL63	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i>	1		
Метапневмовирус, SARS-CoV-2	1		
<i>B. pertussis</i> , риновирус	1		
<i>B. pertussis</i> , коронавирус NL63	1		
<i>Ch. pneumoniae</i> , риновирус	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , <i>B. pertussis</i>	1		
<i>M. pneumoniae</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , бокавирус, метапневмовирус	1		
<i>B. pertussis</i> , <i>Ch. pneumoniae</i> , коронавирус NL63, риновирус	1		



Таким образом, *M. pneumoniae* является значимым патогеном у детей 1 группы, как в виде моноинфекции, так и в сочетании с другими возбудителями. Повреждение барьерной функции дыхательных путей *M. pneumoniae* увеличивает частоту сочетанных инфекций [11], что возможно способствует появлению высокой чувствительности бронхов к разным экзогенным стимулам, в том числе и осмотическому триггеру.

При анализе спирометрических показателей (табл. 4) медианные величины ФЖЕЛ между группами не отличались. Показатели кривой ПОФВ, отражающие

проходимость бронхов в 1 группе были существенно ниже, чем во второй. Мы обратили внимание на более низкие значения параметров ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, МОС<sub>50</sub> и СОС<sub>25-75</sub> в группе детей, реагирующих на ИДВ, по сравнению с детьми без таковой. Следует отметить, что после проведения бронходилатационной пробы между группами не было найдено статистически значимых различий по параметрам ΔОФВ<sub>1</sub>, ΔФЖЕЛ и ΔМОС<sub>50</sub>. Прирост ОФВ<sub>1</sub> по медианному значению показателя в обеих группах составил 4%.

Таблица 4

Показатели вентиляционной функции легких исходно и после ингаляции β<sub>2</sub>-агониста короткого действия (сальбутамол) у обследованных детей

Параметры	1 группа (n=53)	2 группа (n=38)	Значимость различий
ФЖЕЛ, % долж.	94 [88; 107]	94 [87; 102]	p = 0,722
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	89 [78; 101]	96 [87; 103]	p = 0,078
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % долж.	96 [92; 102]	101 [94; 104]	p = 0,042
ПОС, % долж.	85 [77; 94]	91 [79; 103]	p = 0,282
МОС <sub>50</sub> , % долж.	66 [54; 87]	79 [63; 100]	p = 0,019
СОС <sub>25-75</sub> , % долж.	68 [52; 88]	80 [64; 95]	p = 0,029
Изменение показателей после применения ингаляции короткодействующего β <sub>2</sub> -агониста			
ΔОФВ <sub>1</sub> , %	4,0 [0,5; 6,0]	4,0 [2,0; 8,0]	p = 0,313
ΔФЖЕЛ, %	1,0 [-1,0; 3,0]	2,0 [-1,0; 3,0]	p = 0,430
ΔМОС <sub>50</sub> , %	12,5 [0,01; 27,0]	11,0 [0,5; 22,0]	p = 0,696

В таблице 5 отображены изменения спирометрических показателей после проведения бронхопровокационной пробы с ИДВ. Доза ингалируемой дистиллированной воды определялась путем пре- и постингаляционного взвешивания элементов небулайзера (чаши и трубки, за исключением клапана). Анализ полученных данных выявил статистически значимую разницу (p = 0,024) в объеме ингалируемого вещества

между группами. В группе детей с измененной реактивностью дыхательных путей средний объем ингалированной дистиллированной воды был меньше и составил 0,8 [0,7; 1,2] г, по сравнению с таковым в группе с отрицательной реакцией на пробу ИДВ, где данный показатель был существенно выше и составил 1,2 [0,8; 1,3] г.

Таблица 5

Изменение показателей кривой «поток-объем» форсированного выдоха после бронхопровокационной пробы с ингаляцией дистиллированной воды у обследованных детей

Показатели	1 группа (n=53)	2 группа (n=38)	Значимость различий
ΔОФВ <sub>1 ФР</sub> , %	-1,0 [-6,0; 4,0]	0,5 [-2,0; 2,0]	p = 0,176
ΔОФВ <sub>1 ИДВ</sub> , %	-5,6 [-13,0; 8,5]	-2,9 [-6,0; -1,6]	p = 0,0003
ΔОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ <sub>ИДВ</sub> , %	-2,2 [-11,0; 5,0]	-2,2 [-5,0; -0,1]	p = 0,0042
ΔСОС <sub>25-75 ИДВ</sub> , %	-11,8 [-29,5; 20,0]	-6,0 [-13,0; 12,5]	p < 0,0001

Анализируя параметры кривой ПОФВ после пробы с ИДВ (табл. 5), мы наблюдали более значимое падение скоростных показателей ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub> у детей 1 группы относительно второй, несмотря на то, что в 1 группу вошли пациенты с парадоксальным от-

ветом на провоцирующий агент. Следует отметить, что на введение β<sub>2</sub>-агониста после бронхопровокации у детей 1 группы прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 11,0 [1,1; 20,0]%, во 2 группе – 8,0 [2,1; 8,7]% (p = 0,281).

Нами был проведен корреляционный анализ, по ре-

зультатам которого у детей с изменённой реактивностью дыхательных путей на ИДВ, была обнаружена взаимосвязь между суммой баллов, полученных по модифицированному опроснику API и специфическими антителами класса М к *M. pneumoniae* ( $\rho = -0,29$ ;  $p = 0,037$ ), а также уровнем антител класса М к *Ch. pneumoniae* ( $\rho = -0,25$ ;  $p = 0,042$ ). Кроме того, мы обратили внимание, что более высокому уровню IgM к *M. pneumoniae* соответствовал более выраженный ответ мелких дыхательных путей на бронхопровокацию с ИДВ ( $\Delta\text{СОС}_{25-75 \text{ ИДВ}}$ ) ( $\rho = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ). Также в этой группе прослеживалась значимая корреляция с вероятностью 99,99% между уровнями антител класса М к *M. pneumoniae* и IgM к *Ch. pneumoniae* ( $\rho = 0,47$ ;  $p = 0,0001$ ). Следует отметить, что в группе детей, не показавших реакции на пробу ИДВ, была установлена связь между уровнем антител класса G к *M. pneumoniae* и  $\Delta\text{ОФВ}_1$  после бронходилатационной пробы ( $\rho = 0,34$ ;  $p = 0,0389$ ), а также уровнем антител класса М к *M. pneumoniae* и  $\Delta\text{СОС}_{25-75}$  после сальбутамола ( $\rho = 0,36$ ;  $p = 0,0276$ ), что также могло свидетельствовать о влиянии данных возбудителей на лабильность бронхов.

Мы обратили внимание на большую долю детей, инфицированных *M. pneumoniae*, особенно среди больных с чрезмерной чувствительностью бронхов на осмотический триггер. Известно, что прямое повреждение *M. pneumoniae* возникает за счет внутриклеточного нахождения патогена, выработки токсических молекул, окислительного стресса, истощения питательных веществ эпителиоцитов и инициации апоптоза [11]. Белки адгезины (P1, P30, P40/P90 и P116) облегчают присоединение к рецепторам на эпителиальных клетках дыхательных путей, вызывая воспаление с последующей колонизацией [18, 19]. Дополнительно *M. pneumoniae* вырабатывает сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ), аланин- и пируват-продуцирующие ферменты, липиды, липопротеины и гликолипиды, которые стимулируют выработку цитокинов, усугубляя воспаление и вызывая косвенные повреждения [20]. Однако ключевым фактором патогенности возбудителя является токсин внебольничного респираторного дистресс-синдрома (CARDS) [11, 18]. Токсин CARDS имеет значительное сходство в своей аминокислотной последовательности с субъединицей S1 коклюшного токсина, вызывая клинические проявления, схожие с *B. pertussis* [11]. Токсин CARDS способствует активации инфламмосом (NLRP3) и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-6 и фактор некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ , что приводит к повреждению эпителия, повышению проницаемости сосудов, чрезмерной активности рецепторов бронхов и, как следствие, высокой чувствительности к различным внешним триггерам [11, 18-20]. Также известно, что токсин CARDS способен вызывать 30-кратное увеличение продукции IL-4 и

IL-13, выраженную эозинофилию, накопление Т- и В-лимфоцитов [11, 18]. Эти процессы приводят к серьезным разрушениям эпителия, нарушениям функции ресничек, коррелируют с токсин-зависимой бронхиальной гиперреактивностью, продолжительным ухудшением проходимости мелких дыхательных путей и снижением легочной комплаентности [18].

Помимо этого, следует подчеркнуть, что макрофаги легких играют значительную роль в регуляции инфекции, вызванной *M. pneumoniae*. Они распознают патоген через Toll-подобный рецептор 2, который запускает сигнальный каскад, связанный с миелоидным дифференцировочным первичным ответным геном 88 (*MyD88*) и ядерным фактором  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), а также способствует фагоцитозу бактерий [20]. *MyD88*, является ключевой молекулой – сигнальным адаптером, участвующим в координации реакции макрофагов легких на *M. pneumoniae* [20]. В тоже время, активация пути NF- $\kappa\text{B}$  может одновременно стимулировать выработку активных форм кислорода, вызывать значительное воспаление, что приводит к апоптозу макрофагов, моноцитов и лимфоцитов, тем самым способствуя дисфункции иммунной системы [20]. Описанные повреждения способствуют разрушению бронхолегочного барьера, проникновению патогенных микроорганизмов, повышая риск возникновения вторичных и сочетанных инфекций [21], что отчасти было показано в нашем исследовании.

### Выводы

У детей с измененной реактивностью дыхательных путей на пробу ИДВ в 28,3% случаев наблюдается микст-инфицирование 2–4 возбудителями одновременно. Специфические антитела к *M. pneumoniae* выявляются примерно в 42% случаев, как при моноинфекции, так и в сочетании с другими микроорганизмами. Дети вышеуказанной группы имеют более низкие значения параметров бронхиальной проходимости, относительно лиц, не реагирующих на пробу ИДВ, а выраженность реакции дыхательных путей на осмотический стимул тесно связана с уровнем антител класса М к *M. pneumoniae*. Результаты нашего исследования подчеркивают важность ранней диагностики постинфекционной реактивности дыхательных путей у детей.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

### Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

### Funding Sources

This study was not sponsored

## ЛИТЕРАТУРА

1. Toivonen L., Forsström V., Waris M., Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.143, №1. P.407–410.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.025>
2. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990. Vol.85, №4. P.671–683. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90181-3)
3. Sorensen K.G., Oymar K., Dalen I., Halvorsen T., Mikalsen I.B. Lung function and bronchial hyper-reactivity from 11 to 18 years in children with bronchiolitis in infancy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol.31, №1. P.57–65. <https://doi.org/10.1111/pai.13137>
4. de Jesus Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Rio-Navarro B.E., Sanchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma // *J. Clin. Med.* 2023. Vol.12, №17. Article number:5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
5. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.140. P.895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>
6. Bażanów B., Michalczyk K., Kafel A., Chelmecka E., Skrzep-Poloczek B., Chwirot A., Nikiel K., Olejnik A., Suchocka A., Kukla M., Bogielski B., Jochem J., Stygar D. The effects of different respiratory viruses on the oxidative stress marker levels in an in vitro model: a pilot study // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol.25, №22. Article number:12088. <https://doi.org/10.3390/ijms252212088>
7. Biscardi S., Lorrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Fauchier B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children // *Clin. Infect. Diseases.* 2004. Vol.3, №10. P.1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
8. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>
9. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by Chlamydia pneumonia // *J. Infect. Dis.* 1999. Vol.180, №3. P.780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>
10. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. Chlamydia pneumoniae and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation // *Circulation Res.* 2001. Vol.89. P.244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>
11. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of Mycoplasma pneumoniae (Review) // *Exp. Therap. Medicine.* 2024. Vol.28, №1. Article number:271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
12. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to Chlamydia pneumonia infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome // *Microbes Infect.* 2012. Vol.14, №14. P.1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
13. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.S., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol.162, №4(Pt.1). P.1403–1406. <https://doi.org/10.1164/ajrcrm.162.4.9912111>
14. Каменева М.Ю., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Бабак С.Л., Белевский А.С., Берестень Н.Ф., Калманова Е.Н., Малявин А.Г., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Стручков П.В., Чикина С.Ю., Чушкин М.И. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов // Пульмонология. 2023. Т.33, №3. С.307–340. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
15. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4.
16. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2014. 140 с.
17. Schleimer R.P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol.139, №6. P.1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.010>
18. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012. Vol.46, №6. P.815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>
19. Segovia J.A., Chang T.H., Winter V.T., Coalson J.J., Cagle M.P., Pandrangi L., Bose S., Baseman J.B., Kannan T.R. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during Mycoplasma pneumoniae infection // *Infect. Immun.* 2017. Vol.86, Iss.1. Article number:e00548-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00548-17>
20. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandrangi L., Baseman J.B., Kannan T.R. Mycoplasma pneumoniae CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities // *Sci. Rep.* 2021. Vol.11, №1. Article number:11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

3

21. Yuan L., Mingyue D., Zhou L. Analysis of the characteristics of mixed infections with *Mycoplasma pneumoniae* in children // *Sci. Rep.* 2025. Vol. 15, №1. Article number:9414. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94292-8>

## REFERENCES

1. Toivonen L., Forsström V., Waris M., Peltola V. Acute respiratory infections in early childhood and risk of asthma at age 7 years. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1):407–410.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.025>
2. Busse W.W. Respiratory infections: their role in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1990; 85(4):671–683. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(90\)90181-3](https://doi.org/10.1016/0091-6749(90)90181-3)
3. Sorensen K.G., Oymar K., Dalen I., Halvorsen T., Mikalsen I.B. Lung function and bronchial hyper-reactivity from 11 to 18 years in children with bronchiolitis in infancy. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31(1):57–65. <https://doi.org/10.1111/pai.13137>
4. de Jesús Romero-Tapia S., Guzmán Priego C.G., Del-Río-Navarro B.E., Sánchez-Solis M. Advances in the relationship between respiratory viruses and asthma. *J. Clin. Med.* 2023; 12(17):5501. <https://doi.org/10.3390/jcm12175501>
5. Jartti T., Gern J.E. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140:895–906. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.003>
6. Bazanow B., Michalczyk K., Kafel A., Chelmecka E., Skrzep-Poloczek B., Chwirot A., Nikiel K., Olejnik A., Suchocka A., Kukla M., Bogielski B., Jochem J., Stygar D. The effects of different respiratory viruses on the oxidative stress marker levels in an in vitro model: a pilot study. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25(22):12088. <https://doi.org/10.3390/ijms252212088>
7. Biscardi S., Lorrot M., Marc E., Moulin F., Boutonnat-Faucher B., Heilbronner C., Iniguez J., Chaussain M., Nicand E., Raymond J., Gendrel D. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin. Infect. Diseases.* 2004; 3(10):1341–1346. <https://doi.org/10.1086/392498>
8. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>
9. Kalayoglu M.V., Hoerneman B., LaVerda D., Morrison S.G., Morrison P.P., Byrne B.I. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(3):780–790. <https://doi.org/10.1086/314931>
10. Sasu S., LaVerda D., Qureshi N., Golenbock D.T., Beasley D. *Chlamydia pneumoniae* and chlamydial heat shock protein 60 stimulate proliferation of human vascular smooth muscle cells via toll-like receptor 4 and p44/p42 mitogen-activated protein kinase activation. *Circulation Res.* 2001; 89:244–250. <https://doi.org/10.1161/hh1501.094184>
11. Georgakopoulou V.E., Lempesis I.G., Sklapani P., Trakas N., Spandidos D.A. Exploring the pathogenetic mechanisms of *Mycoplasma pneumoniae* (Review). *Exp. Therap. Medicine.* 2024; 28(1):271. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12559>
12. Shimada K., Crother T.R., Arditi M. Innate immune responses to *Chlamydia pneumoniae* infection: role of TLRs, NLRs, and the inflammasome. *Microbes Infect.* 2012; 14(14):1301–1307. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>
13. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.S., Wright A.L., Martinez F.D. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(4-1):1403–1406. <https://doi.org/10.1164/ajrcm.162.4.9912111>
14. Kameneva M.Yu., Cherniak A.V., Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Babak S.L., Belevskiy A.S., Beresten N.F., Kalmanova E.N., Malyavin A.G., Perelman Ju.M., Prikhodko A.G., Struchkov P.V., Chikina S.Yu., Chushkin M.I. [Spirometry: national guidelines for the testing and interpretation of results]. *Russian Pulmonology* 2023; 33(3):307–340 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-3-307-340>
15. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka, 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.
16. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing, 2014 (in Russian).
17. Schleimer R.P., Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(6):1752–1761. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.010>
18. Medina J.L., Coalson J.J., Brooks E.G., Winter V.T., Chaparro A., Principe M.F.R., Kannan T.R., Baseman J.B., Dube P.H. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46(6):815–822. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0135OC>
19. Segovia J.A., Chang T.H., Winter V.T., Coalson J.J., Cagle M.P., Pandranki L., Bose S., Baseman J.B., Kannan T.R. NLRP3 is a critical regulator of inflammation and innate immune cell response during *mycoplasma pneumoniae* infection. *Infect. Immun.* 2017; 86(1):e00548-17. <https://doi.org/10.1128/IAI.00548-17>
20. Ramasamy K., Balasubramanian S., Kirkpatrick A., Szabo D., Pandranki L., Baseman J.B., Kannan T.R. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin exploits host cell endosomal acidic pH and vacuolar ATPase proton pump to execute



its biological activities. *Sci. Rep.* 2021; 11(1):11571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90948-3>

21. Yuan L., Mingyue D., Zhou L. Analysis of the characteristics of mixed infections with *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Sci. Rep.* 2025; 15(1):9414. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-94292-8>

---

**Информация об авторах:**

**Айкуш Славиковна Манукян**, аспирант, младший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

**Анна Григорьевна Приходько**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

**Author information:**

**Aykush S. Manukyan**, Postgraduate Student, Junior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: doctor\_manukyan@mail.ru

**Anna G. Prikhodko**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

---

Поступила 21.05.2025

Принята к печати 30.06.2025

Received May 21, 2025

Accepted June 30, 2025

---