

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.24-008.41:577.218:616-053.2

DOI 10.11603/2415-8798.2017.4.8187

© О. В. Кенс¹, О. З. Гнатейко¹, Г. В. Макух¹, Н. С. Лук'яненко¹, В. І. Бергтравм²Національна академія медичних наук України
ДУ "Інститут спадкової патології НАМН України", м. Львів¹
КЗ "Обласна дитяча клінічна лікарня "Охматдит", м. Львів²АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ С-260Т ГЕНА *CD14* У ДІТЕЙ ІЗ ПОВТОРНИМИ ЕПІЗОДАМИ ГОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХІТУ

Резюме. У структурі захворюваності дітей віком 0–14 років хвороби органів дихання займають перше місце та складають 62,0–65,0 %. Пильну увагу дослідники та практичні лікарі до вказаної патології прикуто як її медичною та соціальною значимістю, так і відсутністю чітких критеріїв діагностики, необхідністю диференційованого підходу до лікування та реабілітації дітей. Особливий інтерес представляють повторні обструкції нижніх дихальних шляхів у дітей унаслідок неоднорідності причин, що їх спричиняють, подібності клінічної симптоматики та обмеженої інформативності загальноприйнятих методів дослідження.

Мета дослідження – пошук молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту.

Матеріали і методи. Обстежено 25 дітей у віці від 2 до 8 років із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту (ГОб). Для порівняння отриманих даних дітей із повторними епізодами ГОб було відібрано групу із 25 дітей у віці від 2 до 8 років, які хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1–2 разів на рік, і склали групу порівняння. Результати молекулярно-генетичного дослідження порівнювали з даними 25 осіб, які взяли методом випадкової вибірки, які увійшли до загальнопопуляційної групи контролю.

Результати досліджень та їх обговорення. Не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів СС, СТ та ТТ поліморфного локусу С-260Т гена *CD14* у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту.

Висновки. Проведене дослідження показало, що генотип СС поліморфного локусу С-260Т гена *CD14* зустрічається частіше в дітей із гострим бронхітом, порівняно з пацієнтами із повторними епізодами ГОб (44,0 проти 28,0 %), хоча достовірної різниці не зафіксовано, що, на думку авторів, вимагає подальших досліджень і збільшення кількості спостережень.

Ключові слова: повторні епізоди гострого обструктивного бронхіту; гострі респіраторні захворювання; діти; молекулярно-генетичний аналіз; поліморфізм генів.

ВСТУП У структурі захворюваності дітей віком 0–14 років хвороби органів дихання займають перше місце та складають 62,0–65,0 % [1]. Пильну увагу дослідників та практичних лікарів до вказаної патології прикуто як її медичною та соціальною значимістю, так і відсутністю чітких критеріїв діагностики, необхідністю диференційованого підходу до лікування та реабілітації дітей [2]. Особливий інтерес представляють повторні обструкції нижніх дихальних шляхів у дітей унаслідок неоднорідності причин, що їх викликають, подібності клінічної симптоматики та обмеженої інформативності загальноприйнятих методів дослідження [3, 4].

Повторний гострий обструктивний бронхіт (ГОб) у ранньому віці є результатом частих гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) у дітей із порушенням або незрілістю механізмів адаптації та імунітету [5].

За даними різних авторів, частота розвитку ГОб на тлі ГРЗ у дітей становить від 5,0 до 50,0 % [6]. Найчастіше обструктивні стани відмічаються у дітей, які часто хворіють на ГРЗ [7]. Відмічено, що свистяче дихання та задишку хоча би один раз в житті мали 50,0 % дітей, а рецидивний перебіг гострого обструктивного бронхіту характерний для 25,0 % дітей [8]. У випадках повторних (2–3 рази та більше упродовж року) епізодів бронхіту із бронхообструктивним синдромом мова йде про повторні епізоди ГОб [9].

Важливими факторами у генезі захворювання є спазм м'язів стінки бронха, набряк (за рахунок запального процесу), гіперплазія слизової оболонки та порушення бронхіальної секреції. Евакуація бронхіального секрету забезпечується активністю в'язкого апарату слизової оболонки та оптимальними реологічними властивостями самого секрету. При ГРЗ не лише збільшується кількість

слизу, що продукується келихоподібними клітинами, але й змінюються її реологічні властивості – збільшується в'язкість [10]. Тому патогенетичними та симптоматичними методами терапії ГОб є протизапальні, бронхолітичні та муколітичні препарати [11]. Однак лікування, насамперед, повинно бути спрямоване на усунення причини захворювання, а в подальшому – на профілактику виникнення рецидивів захворювання. Тому пошук молекулярно-генетичних маркерів схильності до повторних бронхообструктивних станів у дітей є актуальним.

На даний час відомо, що в межах кожної популяції в індивідуумів існують спадкові варіації у послідовності ДНК, так звані поліморфізми, які зустрічаються у людському геномі з частотою 1 на 1000 пар основ. Недивлячись на таке розповсюдження, лише невелика частина з них є функціонально значимою, тобто призводить до зміни продукції білків, зокрема цитокінів, тим самим визначаючи індивідуальну відповідь організму на ушкоджувальні фактори [12].

Білок, що кодується геном *CD14* (розташований на 5q31.1), являє собою поверхневий антиген, що експресується переважно на моноцитах/макрофагах. Взаємодіючи з іншими білками, він опосередковує уроджену імунну відповідь на бактеріальні ліпополісахариди. Деякі автори виявили асоціацію поліморфного локусу гена *CD14* С-260Т з бронхіальною астмою [13,14].

Метою дослідження був пошук молекулярно-генетичних маркерів підвищеної схильності дітей до повторних епізодів гострого обструктивного бронхіту.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 25 дітей у віці від 2 до 8 років з повторними епізодами ГОб (2–3 епізоди на

рік), які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмоно-алергологічному відділенні КЗ ЛОР ЛОДКЛ "ОХМАТ-ДИТ" з приводу повторного епізоду гострого обструктивного бронхіту (I-ГОб).

Для порівняння отриманих даних дітей із повторними епізодами ГОб було відібрано групу з 25 дітей у віці від 2 до 8 років, які хворіли на гострий бронхіт (ГБ) не частіше 1–2 разів на рік, що склали групу порівняння (II-ГБК). Обстежували дітей цієї групи методологічно аналогічно до дітей основної групи теж на базі пульмоно-алергологічного відділення, де проводилися дослідження дітей основної групи.

Результати молекулярно-генетичного дослідження дітей обох груп порівнювали з даними 25 осіб, взятих методом випадкової вибірки [15], які відповідно склали до загальнопопуляційної групи контролю – ЗПГК (III-ЗПГК).

Матеріалом для дослідження слугувала ДНК, яку виділили із лейкоцитів периферійної крові пацієнтів. Згідно з вимогами з біоетики "Про проведення лабораторних досліджень біологічного матеріалу" від батьків кожної дитини була отримана письмова згода на дослідження біоматеріалу.

Виділення та очистку ДНК із лейкоцитів виконували набором "GenePak DNA PCR test" (ООО "Лабораторія ІзоГен", м. Москва). Надалі дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та поліморфізму довжин рестриктних фрагментів (PDRF) [16].

ПЛР виконували в автоматичному режимі на термоциклері "Терцик" ("ДНК-технологія", Росія), використовуючи олігонуклеотидні праймери ("Fermentas", Вільнюс, Литва), специфічні ендонуклеази рестрикції, набір реагентів для ампліфікації GenePak® PCR Core (ООО

"Лабораторія ІзоГен", м. Москва). Специфічність продуктів ПЛР та аналіз рестриктних фрагментів проводили шляхом електрофорезу.

Усім дітям, крім молекулярно-генетичного тестування, виконували загальноклінічне обстеження, яке включало вивчення даних первинної медичної документації, збір анамнезу, огляд педіатра, рентгенологічне обстеження органів грудної клітки, визначення сатурації O_2 , лабораторні дослідження (клінічні аналізи крові й сечі, біохімічний аналіз крові). Клінічну частину роботи виконували на базі пульмоно-алергологічного відділення КЗ ЛОР ЛОДКЛ "ОХМАТДИТ", молекулярно-генетичні дослідження – в Державній установі "Інститут спадкової патології НАМН України" (директор – д-р мед. наук, проф. О. З. Гнатейко). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятою методикою [17] із застосуванням персонального комп'ютера в пакеті програм "Statistica" [18].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поділ обстежених дітей за віком та статтю представлено у таблиці 1.

Аналіз даних із таблиці вказує на те, що порівнювальні групи дітей не мали відмінностей у розподілі за віком та статтю. В обох групах дітей була приблизно однакова кількість хлопчиків та дівчаток віком від 2 до 8 років.

Порівняльний аналіз стану обстежених дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей, які склали групу контролю за даними клінічного, рентгенологічного огляду та лабораторними показниками подані у таблиці 2.

Загальний стан дітей із повторними епізодами ГОб на момент огляду оцінено як середньої тяжкості та тяжкий. Стан дітей, які склали групу порівняння, при огляді оцінено як середньої тяжкості. Клінічні прояви гіпооксигенації

Таблиця 1. Поділ обстежених груп дітей за віком і статтю

Група дітей	Кількість, n	Вік				Стать			
		2–5 років		6–8 років		хлопчики		дівчатка	
		n	%	n	%	n	%	n	%
I-ГОб	25	18	72,0	7	28,0	13	52,0	12	48,0
II-ГБК	25	20	80,0	5	20,0	15	60,0	10	40,0

Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей основної та групи порівняння, $p < 0,01$.

Таблиця 2. Клінічний стан дітей 2–8 років із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту з даними дітей групи контролю

Клінічний прояв	Частота клінічних та лабораторних проявів у групах дітей			
	I-ГОб (n=25)		II-ГБК (n=25)	
	n	q	n	q
Блідість шкірних покривів	18	0,72*	3	0,12
Зниження сатурації	16	0,64*	—	—
Аускультативні зміни	22	0,88*	5	0,20
Коробковий перкуторний звук	21	0,84*	—	—
Рентгенологічні ознаки бронхіту	17	0,68*	8	0,32
Лейкоцитоз	9	0,36	5	0,20
Еозинофілія	14	0,56*	4	0,16
Лімфоцитоз	14	0,56**	8	0,32

Примітки: 1) * – вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи, $p < 0,01$;

2)** – вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту та дітей контрольної групи, $p_1 < 0,05$;

3) q – частота відхилення параметра від норми чи від референтного значення.

реєстрували у більшості половини дітей із повторними епізодами ГОБ: блідість шкірних покривів ($q=0,72$ проти $0,12$), зниження сатурації ($q=0,64$ проти $0,00$), частота яких вірогідно різнилась від даних дітей групи порівняння (табл. 2). Відмічено також достовірно вищу частоту ($q=0,88$ проти $0,20$) аускультативних змін у легенях в обстежених дітей із частими ГРЗ та повторними епізодами ГОБ (таких, як сухі свистячі хрипи, жорстке дихання, ослаблене дихання тощо) відносно групи дітей із гострим бронхітом. Високою виявилась і частота коробкового перкуторного звуку над легенями у дітей із повторними епізодами ГОБ ($q=0,84$ проти $0,00$), що пов'язано з наявністю у даних дітей синдрому бронхіальної обструкції, який характеризується запальними змінами в бронхах та звуженням їх просвіту за рахунок спазму. Крім того, зареєстровано високу частоту рентгенологічних ознак бронхіту, таких, як ущільнення коренів легень та згущення і посилення легеневого малюнку ($q=0,68$ проти $0,32$). Зареєстровано зміни в загальному аналізі крові дітей основної групи, такі, як еозинфілія ($q=0,56$ проти $0,16$), та лімфоцитоз ($q=0,56$ проти $0,32$). Необхідно зауважити, що випадків зниженої сатурації та перкуторних змін над легенями у дітей із гострим бронхітом взагалі не реєструвалось (табл. 2).

Таким чином, проведений аналіз результатів клінічного огляду та параклінічних даних встановив, що в анамнезі хворих дітей відмічалось не менше 2–3 епізодів ГОБ на рік, їх найчастіше турбували кашель, задишка, підвищення температури тіла, нежить, дистанційні хрипи. При клінічному огляді відмічались блідість, аускультативні зміни, рентгенологічні ознаки бронхіту, коробковий перкуторний звук та зниження сатурації O_2 .

На наступному етапі роботи проводили аналіз молекулярно-генетичного тестування поліморфного локусу C-260T гена CD14.

Порівняльний аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом C-260T гена CD14 у обстежених дітей із повторними епізодами ГОБ проводили із здоровими особами, вибраними методом випадкової вибірки (III – ЗПГК), що склали третю групу загальнопопуляційного контролю. Отримані результати представлено у таблиці 3.

У дітей із повторними епізодами ГОБ, порівняно з даними загальнопопуляційної групи контролю, не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів СС, СТ поліморфного локусу C-260T гена CD14 (28,0 та 48,0 % проти 44,0 та 32,0 % у контролі, $p>0,05$). Також не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипу ТТ поліморфного локусу C-159T гена CD14 (24,0 проти 24,0 %) у дітей із повторними епізодами ГОБ порівняно з групою загальнопопуляційного контролю.

Отже, аналіз молекулярно-генетичного тестування генотипів СС, СТ, та ТТ поліморфного локусу C-260T гена CD14 у дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту не виявив статистично значимої вищої частоти жодного із генотипів у дітей основної групи порівняно з особами групи контролю.

Проведене дослідження показало, що генотип СС поліморфного локусу C-260T гена CD14 бувають частіше в групі контролю, порівняно з основною досліджуваною групою дітей (44,0 проти 28,0 %), хоча достовірної різниці не зафіксовано, що, на думку авторів, вимагає подальших досліджень і збільшення кількості спостережень.

Таблиця 3. Аналіз розподілу генотипів за поліморфним локусом C-260T гена CD14

Генотип	I-ГОБ (n=25)		III-ЗПГК (n=25)		χ^2	p	OR, 95 % CI
	n	%	n	%			
СС	7	28,0	11	44,0	1,39	>0,05	0,49 (0,15–0,61)
СТ	12	48,0	8	32,0	1,33	>0,05	1,96 (0,62–6,19)
ТТ	6	24,0	6	24,0	0	>0,05	1 (0,27–3,66)

Примітка. * – вірогідна різниця показника між даними дітей із частими гострими респіраторними захворюваннями і бронхообструктивним синдромом та контрольної групи здорових осіб, $p<0,05$.

ВИСНОВКИ 1. У дітей із повторними епізодами гострого обструктивного бронхіту діагностовано достовірно підвищену частоту таких клінічних проявів, як блідість, наявність хрипів при аускультативній, коробковий перкутор-

ний звук, зниження сатурації O_2 , спостерігалися еозинфілія та лімфоцитом, рентгенологічні ознаки бронхіту.

2. Не зареєстровано достовірно вищої частоти генотипів СС, СТ та ТТ поліморфного локусу C-260T гена CD14.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Леженко Г. О. Рациональная антибактериальная терапия заболеваний органов дыхания в детей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова, Л. І. Пантюшенко // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 33–36.
2. Belhassen M. Recurrent wheezing in infants: a population-based study / M. Belhassen, J. De Blic, L. Laforest // Medicine. – 2016. – No. 15 (95). – P. 1–7.
3. Федоров И. А. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова, О. Г. Степанов // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Т. 17, № 1. – С. 28–35.
4. Tenera Laura. Recurrent wheezing in children / Tenera Laura,

Michele Piazza, Giorgio Piacentini // Translational Pediatrics. – 2016. – No. 5 (1). – P. 31–36.

5. Ефективність застосування лаферобіону у дітей із рецидивуючим бронхообструктивним синдромом, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання / А. П. Юрцева [та ін.] // Здоровье ребенка. – 2014. – № 5 (56). – С. 19–23.

6. Терапия острого обструктивного синдрома у детей с острыми респираторными заболеваниями / С. В. Зайцева [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 23–27.

7. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей / О. В. Зайцева, С. В. Зайцева // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2008. – № 1 (5). – С. 54–60.

8. Smith C. Nebulizers versus pressurized metered-dose inhalers in preschool children with wheezing / C. Smith // Canadian Family Physician Journal. – 2012. – No 5. – P. 528–530.
9. Жукова О. В. Распределение расходов на фармакотерапию острого обструктивного бронхита у детей в реальной клинической практике с учетом фармакоэкономических исследований / О. В. Жукова, С. В. Кононова, Т. М. Конюшкина // Фарматека. – 2013. – № 18. – С. 29–33.
10. Значение средовых факторов и адаптационные возможности детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита / В. В. Карпов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 1 (7). – С. 51–55.
11. Litonjua A. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years / A. Litonjua // Journal of the American Medical Association. – 2016. – Vol. 315. – No. 4. – P. 363–370.
12. Pino-Yanes M. Assessing the validity of asthma associations for eight candidate genes and age at diagnosis effects / M. Pino-Yanes, A. Corrales, J. Cumplido // PLOS One. – 2013. – No. 9. – P. 73–78.
13. Zhao L. Association of CD14 -260 (-159) C>T and asthma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhao, M. Bracken // Medical Genetics. – 2011. – No. 11. – P. 122–129.
14. Perin P. CD14 gene polymorphism is not associated with asthma but rather with bronchial obstruction and hyperreactivity in Slovenian children with non-atopic asthma / P. Perin, V. Berce, U. Potocnik // Respiratory Medicine. – 2011. – No. 1. – P. 54–59.
15. Сидоренко Г. И. Медико-биологические исследования в гигиене окружающей среды и перспективы их развития в двенадцатой пятилетке / Г. И. Сидоренко // Гиг. и сан. – 1986. – № 12. – С. 4–7.
16. Маниатис Т. Молекулярное клонирование : книга / Т. Маниатис, Е. Фриз, Ж. Сэмбрук. – М. : Мир, 1985. – 420 с.
17. Каминский Л. С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных : книга / Л. С. Каминский. – Л. : Медицина, 1964. – 250 с.
18. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов : книга / В. Боровиков. – СПб. : Питер, 2001. – 656 с.

Отримано 16.09.17

©О. В. Кенс¹, О. З. Гнатейко¹, Г. В. Макух¹, Н. С. Лукьяненко¹, В. И. Бергтрам²

National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Institute of Hereditary Pathology of AMS of Ukraine, Lviv¹
Regional Children's Clinical Hospital, Lviv²

ALLELIC POLYMORPHISM OF THE C-260T CD14 GENE IN CHILDREN WITH RECURRENT EPISODES OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Introduction. In the morbidity structure of children aged 0–14 years, respiratory diseases occupy the first place and make up 62.0–65.0 % [1]. The close attention of researchers and practitioners to this pathology is explained by its medical and social significance, and the lack of clear criteria for diagnosis, the need for a differentiated approach to treatment and rehabilitation of children [2]. Particular interest is the repeated obstruction of the lower respiratory tract in children due to the heterogeneity of reasons that cause them, the similarity of clinical symptoms and limited informativeness of the commonly used research methods [3, 4].

The aim of the study – to search for molecular genetic markers of increased susceptibility of children to repeated episodes of acute obstructive bronchitis.

Materials and Methods. 25 children of the main group aged 2 to 8 years with recurrent episodes of acute obstructive bronchitis (AOB) were examined. In order to compare the findings of children with recurrent episodes of AOB, a group of 25 children aged 2 to 8 years who had acute bronchitis (AB) not more than 1–2 times a year was selected to constitute the control group. The molecular genetic study results were compared with the data of 25 people taken by random sampling, which were included in the general population control group.

Results and Discussion. Significantly higher frequencies of genotypes CC, CT and TT polymorphic locus C-260T gene CD14 are not registered.

Conclusions. The study showed that the genotype CC of polymorphic locus C-260T of the CD14 gene is more common in the control group than in the main study group of children (44.0 % versus 28.0 %), although no significant difference was recorded, which authors require further research and an increase in the number of observations.

Key words: recurrent episodes of acute obstructive bronchitis; children; acute respiratory diseases; molecular genetic analysis; polymorphism of genes.

©Е. В. Кенс¹, О. З. Гнатейко¹, Г. В. Макух¹, Н. С. Лукьяненко¹, В. И. Бергтрам²

Національна академія медичинських наук України
ГУ "Інститут наследственной патологии НАМН України", г. Львов¹
КЗ "Областная детская клиническая больница "Охматдит", г. Львов²

АЛЛЕЛЬНИЙ ПОЛИМОРФИЗМ C-260T ГЕНА CD14 У ДЕТЕЙ С ПОВТОРНИМИ ЭПИЗОДАМИ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА

Резюме. В структуре заболеваемости детей 0–14 лет болезни органов дыхания занимают первое место и составляют 62,0–65,0 %. Пристальное внимание исследователей и практикующих врачей к данной патологии объясняют как ее медицинской и социальной значимостью, так и отсутствием четких критериев диагностики, необходимостью дифференцированного подхода к лечению и реабилитации детей. Особый интерес представляют повторные обструкции нижних дыхательных путей у детей вследствие неоднородности причин, их вызывающих, сходства клинической симптоматики и ограниченной информативности общепринятых методов исследования.

Цель исследования – поиск молекулярно-генетических маркеров повышенной склонности детей к повторным эпизодам острого обструктивного бронхита.

Материалы и методы. Обследовано 25 детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита (ООб) в возрасте от 2 до 8 лет. Для сравнения полученных данных детей с повторными эпизодами ООб была отобрана группа из 25 детей в возрасте от 2 до 8 лет, которые болели острым бронхитом (ОБ) не чаще 1–2 раза в год, которая составила группу сравнения. Результаты молекулярно-генетического исследования сравнивали с данными 25 человек, взятых методом случайной выборки, которые вошли в общепопуляционную группу контроля.

Результаты исследований и их обсуждение. Не зарегистрирована достоверно более высокая частота генотипов СС, СТ и ТТ полиморфного локуса С-260Т гена *CD14* у детей с повторными эпизодами острого обструктивного бронхита.

Выводы. Проведенное исследование показало, что генотип СС полиморфного локуса С-260Т гена *CD14* встречается чаще в детей с острым бронхитом, по сравнению с повторными эпизодами ООб (44,0 против 28,0 %), хотя достоверной разницы не зафиксировано, что, по мнению авторов, требует дальнейших исследований и увеличение количества наблюдений.

Ключевые слова: повторные эпизоды острого обструктивного бронхита; дети; острые респираторные заболевания; молекулярно-генетический анализ; полиморфизм генов.