

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА У ДЕТЕЙ

Бочкарева Л.С.,
Мироманова Н.А.,
Мироманов А.М.

ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Мироманова Наталья Анатольевна,
e-mail: detinf-chita@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Острый вирусный бронхолит одна из частых причин госпитализации и смертности, особенно среди детей первого года жизни, имеющих факторы риска (недоношенность, врождённые пороки сердца, бронхолёгочная дисплазия, иммуносупрессия). В качестве факторов, ассоциированных с тяжестью бронхолита, наряду с традиционными, могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы генов молекул иммунного ответа.

Цель исследования. На основе анализа клинико-лабораторных и молекулярно-генетических параметров выявить прогностические критерии тяжёлого острого вирусного бронхолита у детей.

Материалы и методы. В исследование включено 106 детей с острым вирусным бронхолитом (тяжёлой степени – 34, нетяжёлой степени – 72), этиологией которого в 67,9% явился респираторно-синцитиальный вирус. В качестве прогностических критериев оценивалось 47 анамнестических, клинических, традиционных лабораторных и молекулярно-генетических параметров. Определение SNP генов цитокинов IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A), IL-10 (C-592A), IL-10 (C-819T), TNF- α (G-308A), IL-17A (G197A), IL-17F (His161Arg), TLR2-753ArgGln, TLR6-Ser249Pro в венозной крови осуществляли методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Дополнительным критерием риска развития тяжёлого бронхолита может служить мутантный генотип (AA) SNP гена IL-10 (C-592A), выявлявшийся исключительно в группе больных тяжёлым бронхолитом, увеличивая риск развития тяжёлого заболевания в 16,11 раза (ОШ = 16,11; 95% ДИ: 0,81–121,22, $p = 0,02$) в совокупности с уже установленными модифицирующими факторами: наличием врождённого порока сердца, бронхолёгочной дисплазии, недоношенностью, массой тела при рождении < 1500 г. На основании комплексной оценки установленных факторов риска разработан метод, позволяющий рассчитать вероятность развития тяжёлого острого вирусного бронхолита.

Заключение. Использование разработанного способа прогнозирования позволит не только повысить вероятность развития тяжёлого острого вирусного бронхолита у детей, но и определить приоритетную группу среди детей с предикторами тяжёлого развития вирусного бронхолита для первоочередной иммунопрофилактики против РС-вирусной инфекции. **Ключевые слова:** бронхолит, тяжесть, факторы риска, дети, полиморфизм, цитокины

Статья получена: 09.11.2021
Статья принята: 29.03.2022
Статья опубликована: 05.07.2022

Для цитирования: Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Прогнозирование тяжести вирусного бронхолита у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(3): 98-109. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.11

PREDICTING THE SEVERITY OF VIRAL BRONCHIOLITIS IN CHILDREN

Bochkareva L.S.,
Miromanova N.A.,
Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39a, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Natalya A. Miromanova,
e-mail: detinf-chita@mail.ru

ABSTRACT

Acute viral bronchiolitis is one of the common causes of hospitalization and mortality, especially among children in the first year of life who have risk factors (prematurity, congenital heart defects, bronchopulmonary dysplasia, immunosuppression). As factors associated with the severe course of bronchiolitis, along with the traditional ones, single nucleotide polymorphisms of the genes of the immune response molecules can be considered.

The aim. Based on the analysis of clinical, laboratory and molecular genetic parameters, to identify prognostic criteria for the severe course of acute viral bronchiolitis in children.

Materials and methods. The study included 106 children with acute viral bronchiolitis (severe course – 34, mild course – 72), the etiology of which in 67.9 % was respiratory syncytial virus. Forty-seven anamnestic, clinical, traditional laboratory and molecular genetic parameters were assessed as prognostic criteria. Determination of SNP genes of cytokines IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A), IL-10 (C-592A), IL-10 (C-819T), TNF- α (G-308A), IL-17A (G197A), IL-17F (His161Arg), TLR2-753ArgGln, TLR6-Ser249Pro in venous blood was carried out by the polymerase chain reaction method.

Results. An additional criterion for the risk of developing a severe course of bronchiolitis can be the mutant genotype (AA) SNP of the IL-10 gene (C-592A), which was detected exclusively in the group of patients with severe bronchiolitis, increasing the risk of developing a severe disease by 16.11 times (OR = 16.11; 95 % CI: 0.81–121.22, $p = 0.02$) in conjunction with already established modifying factors: the presence of congenital heart disease, bronchopulmonary dysplasia, prematurity, birth weight < 1500 g. Based on a comprehensive assessment of the established risk factors, a method has been developed that allows calculate the likelihood of developing a severe course of acute viral bronchiolitis.

Conclusion. The use of the developed prediction method will not only increase the likelihood of developing severe acute viral bronchiolitis in children, but also determine the priority group among children with predictors of severe viral bronchiolitis for priority immunoprophylaxis against RS-virus infection.

Key words: bronchiolitis, severity, risk factors, children, polymorphism, cytokine

Received: 09.11.2021
Accepted: 29.03.2022
Published: 05.07.2022

For citation: Bochkareva L.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M. Predicting the severity of viral bronchiolitis in children. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(3): 98-109. doi: 10.29413/ABS.2022-7.3.11

ВВЕДЕНИЕ

Согласно принятой в России классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, острый бронхолит (J21) определяется как воспалительное заболевание нижних дыхательных путей с преимущественным поражением мелких бронхов и бронхиол, развивающееся в основном у детей первого года жизни на фоне острых респираторных инфекций [1].

Этиологическим лидером бронхолита является респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) [2, 3]. Среди детей первых 5 лет жизни ежегодно регистрируется около 34 млн новых случаев инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС-вирусом, при этом 3,4 млн из них требуют госпитализации и до 199 тыс. детей умирают от тяжёлого поражения нижних дыхательных путей, преимущественно в развивающихся странах [4]. В структуре этиологических причин вирусного бронхолита меньшее значение отводится другим респираторным вирусам (риновирусам, метапневмовирусу, вирусам гриппа и парагриппа, аденовирусам, сезонным коронавирусам) [3]. Однако практически у трети младенцев отмечается инфицирование более чем одним респираторным вирусом [5–7].

У большинства детей РС-инфекция протекает в нетяжёлых клинических вариантах и, как правило, не требует госпитализации [8, 9]. Однако, чем младше ребёнок, тем выше вероятность развития тяжёлого течения РС-вирусной инфекции и бронхолит, по-прежнему, считается самой частой причиной госпитализации детей первого года жизни [3, 10].

Однако вероятность развития тяжёлого бронхолита в популяции детей, даже одинакового возраста, неодинакова. К настоящему времени установлено, что вирусный бронхолит обуславливает высокую смертность среди детей раннего возраста (4 на 10 тыс. госпитализированных пациентов первых пяти лет жизни), преимущественно в случае присутствия одного или нескольких факторов, наибольшее значение из которых имеют: недоношенность (рождение на сроке гестации 32 недели и менее), врождённые пороки развития, преимущественно врождённые пороки сердца (ВПС), хронические заболевания лёгких (бронхолегочная дисплазия, БЛД), иммуносупрессивные состояния, увеличивая риск развития тяжёлого течения заболевания и осложнений, в том числе пневмонии [3, 11, 12].

Учитывая разнообразие клинических форм РС-вирусной инфекции, обусловленное прежде всего различиями иммунного реагирования на инфекцию, что в свою очередь может определяться индивидуализацией экспрессии белковых молекул соответствующих генов, в качестве дополнительных прогностических факторов тяжёлого течения вирусного бронхолита могут рассматриваться однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов цитокинов и ряда эффекторных молекул, принимающих участие в иммунном ответе [13–17]. К настоящему моменту удалось установить взаимосвязь аллели интерлейкина (*IL*)-4 -589T с тяжёлым течением бронхолита, но не во всех этнических группах; полиморфная молекула -1112C гена *IL*-13, промотора -137G/C и -133 C/GIL-18 ассоциирована с тяжё-

лым течением инфекции, а дети гомозиготные по аллели -592C и -592A полиморфизма гена *IL*-10 чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхолита, чем гомозиготные носители [16, 17]. N. Marr et al. (2014) установили связь однонуклеотидных (SNP) полиморфизмов интерлейкина-4 (*IL*-4-590 C/T и -33 C/T) с восприимчивостью к РС-вирусу и тяжестью инфекции [18]. Изменение экспрессии цитокинов макрофагами, активированными респираторными вирусами, при разных промоторных вариантах полиморфизма генов цитокинов выявлено в работах J.A. Patel et al., в которых показано, что повышенная выработка цитокинов наблюдалась при генотипах GC и CC-174 гена *IL*-6, GA и AA -308 гена *TNF*- α в случаях респираторных инфекций, вызванных аденовирусами, вирусами гриппа или РС-вирусом [19]. Кроме того, различные исследования обозначили, что преждевременно рождённые младенцы могут иметь как функциональную, так и генетическую предрасположенность к инфекционным агентам инфекций нижних дыхательных путей, а также последующему развитию хронической обструктивной болезни лёгких, выявив в качестве фактора, предрасполагающего к тяжёлому течению бронхолита, связь SNP-полиморфизмов в гене *IL*-10 [20, 21, 22]. Значительные ассоциации с тяжестью острого вирусного бронхолита в группе бразильских младенцев показали варианты полиморфизма *IL*-8 (rs 2227543) и *IL*-17 (rs2275913) [23]. Однако анализ доступной литературы в области иммуногенетики при РС-инфекции продемонстрировал, что данная проблема разрабатывается без учёта совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и молекулярно-генетических факторов, которые могут влиять на точность прогнозирования тяжести заболевания.

В связи с чем, **целью исследования** явилось выявление на основе анализа клинико-лабораторных и молекулярно-генетических параметров прогностических критериев развития тяжёлого острого вирусного бронхолита у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 106 детей с острым вирусным бронхолитом, проходившие стационарное лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (Забайкальский край) в период с 2018–2019 гг., и 100 здоровых детей обоего пола (возраст $8,2 \pm 2,4$ мес.), составивших группу контроля.

Критериями включения в основную группу исследования явились: наличие клинических признаков острого вирус-индуцированного бронхолита, возраст ребёнка менее 1 года жизни. Критериями исключения служили: наличие конкурирующих инфекционных заболеваний, не позволяющих верно оценить тяжесть и характер течения острого бронхолита; отсутствие согласия законных представителей пациента на участие в исследовании.

Диагноз острого вирусного бронхолита устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов [1]. Этиология бронхолита верифицировалась методом по-

лимеразной цепной реакции (ПЦР) путём обнаружения в назофарингеальных мазках РНК вирусов парагриппа 1–4-го типа, РС-вируса, риновирусов, метапневмовируса, бокавируса, коронавируса (NL63, 229E, NKU-1, OC 43), вирусов гриппа А и В, ДНК аденовирусов. В 71,7 % ($n = 76$) случаев подтверждена вирусная этиология бронхоолита: моноинфекция респираторного тракта, вызванная РС-вирусом, наблюдалась у 56,6 % больных, риновирусом – у 3,8 %. У 11,3 % детей наблюдалась вирусно-вирусная ассоциация (сочетание РС-вируса с одним из вирусов: рино-, адено-, бока-, метапневмовирусом).

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964, 2013 гг. – поправки) и Правилам клинической практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003). Законные представители пациентов подписывали формы добровольного согласия на участие в исследовании; протокол исследования утверждён локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (№ 86 от 01.11.2017).

Все пациенты с вирусным бронхоолитом по клиническому критерию «тяжесть заболевания» распределены в две группы: основную группу составили 34 ребёнка с тяжёлым течением бронхоолита, группа сравнения представлена 72 детьми со среднетяжёлым течением заболевания. Исследуемые в группах не различались по полу, при этом статистически значимые различия выявлены по возрасту пациентов, подтверждая факт частого развития тяжёлого бронхоолита у детей меньшего возраста (табл. 1).

При формировании стратификации пациентов основной группы по степени тяжести острого вирусного бронхоолита руководствовались выраженностью дыхательной недостаточности, необходимостью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, потребностью в механической вентиляции лёгких. Дополнительным критерием тяжести при вирусном бронхоолите считали эпизоды апноэ даже при наличии в момент госпитализации признаков компенсированной дыхательной недостаточности.

В качестве поиска прогностических критериев развития тяжёлого вирусного бронхоолита в исследуемых группах оценивалось 47 анамнестических (в том числе пол и возраст), клинических, лабораторных и молеку-

лярно-генетических параметров. Для молекулярно-генетического исследования использовали цельную венозную кровь, образцы которой получали в начале заболевания (1–2-й день стационарного лечения). Определение SNP генов *IL-4* (C-589T), *IL-10* (G-1082A), *IL-10* (C-592A), *IL-10* (C-819T), *TNF- α* (G-308A), *IL-17A* (G197A), *IL-17F* (His161Arg), *TLR2-753ArgGln*, *TLR6-Ser249Pro* осуществлялось методом ПЦР с использованием стандартных наборов НПФ «Литех» (Москва). Анализу подвергалась геномная ДНК, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», затем проводилась реакция амплификации в термоциклере (модель «Бис»-M111, ООО «Бис-Н», Новосибирск). Детекцию продукта амплификации проводили в 3%-м агарозном геле.

При проведении статистического анализа руководствовались рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» [24]. Нормальность распределения признаков, учитывая численность основной группы менее 50 человек, оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Принимая во внимание распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представляли в виде медианы, первого и третьего квартилей: $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку применяли критерий Манна – Уитни (U) [25]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую исследуемую группу, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [26]. Во всех случаях статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Учитывая ретроспективный анализ результатов (тяжесть заболевания) и факторных признаков, оценка значимости различий показателей проводилась за счёт определения отношения шансов. Статистическая значимость отношения шансов (p) оценивалась исходя из значений 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) [27]. Прогностическая модель построена путём применения бинарной логистической регрессии [28]. Для установления ценности прогностической модели использовал-

ТАБЛИЦА 1
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ БРОНХОЛИТОМ ПО ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПОЛУ И ВОЗРАСТУ

Признак	Исследуемые группы		Статистическая значимость различий между группами, p
	Тяжёлый бронхоолит ($n = 34$)	Нетяжёлый бронхоолит ($n = 72$)	
Мужской пол, абс. (%)	23 (67,6 %)	37 (51,4 %)	$p = 0,172$
Женский пол, абс. (%)	11 (32,4 %)	35 (48,6 %)	
Возраст (мес.), $Me [Q_1; Q_3]$	4,0 [1,8; 5,9]	8,0 [3,8; 9,2]	$p = 0,0001$

TABLE 1
DISTRIBUTION OF PATIENTS WITH ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS BY DISEASE SEVERITY, SEX AND AGE

ся ROC-анализ [29]. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе первичного анализа статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения установлены по следующим параметрам: длительность нахождения в стационаре, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), уровню палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, показателю насыщения кислородом гемо-

глобина периферической крови (SpO_2), наличие моноинфекции РС-вирусом, ВПС, БЛД, масса тела при рождении менее 1500 г, проявления дыхательной недостаточности любой степени тяжести, необходимость пребывания в ОРИТ, потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких, а также наличие осложнений заболевания в виде пневмонии (табл. 2, 3).

В результате проведённого молекулярно-генетического исследования определены все аллели и генотипы выбранного полиморфизма генов, как в группе больных острым вирусным бронхолитом, так и у здоровых исследуемых, большая часть из которых не отклонялось от равновесия Харди – Вайнберга. Для выявления ассоциации изучаемого генетического полиморфизма ге-

ТАБЛИЦА 2
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ БРОНХОЛИТОМ

TABLE 2
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF QUANTITATIVE INDICATORS IN PATIENTS WITH ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS

Показатели	Исследуемые группы		U	p
	Тяжёлый бронхолит (n = 34)	Нетяжёлый бронхолит (n = 72)		
Количество проведённых койко-дней в стационаре	13,0 [12,9; 16,3]	10,0 [8,8; 15,2]	456,0	0,001
Количество койко-дней в ОРИТ	8,0 [7,4; 10,8]	6,0 [0,7; 10,0]	48,5	0,001
Срок гестации к рождению, нед.	37,5 [34,7; 36,9]	39,0 [35,5; 41,2]	829,5	0,001
Вес при рождении, г	2253,5 [2231,3; 2679,8]	2700,0 [1160,5; 4052,9]	796,0	0,004
Вес в момент госпитализации, г	4400,0 [3385,7; 5424,9]	8900,0 [5020,7; 11091,3]	702,0	0,001
Температура тела, °C	37,6 [37,5; 37,9]	37,8 [37,3; 38,3]	1221,0	0,98
ЧДД, в мин	50,0 [47,9; 52,1]	40,0 [39,2; 43,5]	287,0	0,001
ЧСС, в мин	146,0 [144,8; 153,9]	138,0 [127,9; 152,1]	609,0	0,001
SpO_2 , %	85,0 [79,9; 85,0]	91,9 [87,7; 97,8]	139,0	0,01
Уровень лейкоцитов, $10^9/л$	9,8 [9,4; 10,7]	8,0 [6,4; 9,4]	1157,0	0,65
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,0 [0,8; 1,6]	0,0 [0,0; 0,9]	900,0	0,009
Сегментоядерные нейтрофилы, %	48,5 [45,7; 53,0]	45,0 [25,1; 54,2]	794,0	0,004
Лимфоциты, %	39,5 [37,1; 43,5]	53,0 [42,1; 67,2]	696,5	0,001
СОЭ, мм/ч	8,0 [7,2; 9,9]	8,0 [3,2; 13,4]	1180,5	0,77
С-реактивный белок, мг/л	10,0 [6,6; 10,0]	13,0 [1,6; 14,6]	935,0	0,04
Прокальцитонин, нг/мл	0,5 [0,4; 1,3]	0,5 [0,6; 2,7]	838,5	0,36
pH	7,40 [7,37; 7,41]	7,4 [7,38; 7,46]	50,0	0,43
pCO_2 , мм рт. ст.	44,5 [44,5; 51,9]	42,0 [31,6; 44,4]	39,0	0,19
pO_2 , мм рт. ст.	57,0 [56,0; 66,6]	71,0 [48,8; 105,2]	49,0	0,41
Лактат, ммоль/л	1,7 [1,6; 2,2]	1,2 [1,0; 1,3]	23,0	0,2
K^+ , ммоль/л	5,2 [5,1; 5,4]	4,5 [3,9; 5,8]	65,5	0,98
Na^{2+} , ммоль/л	140,0 [138,0; 140,0]	142,0 [139,1; 145,6]	38,0	0,17

Примечание. Статистическая разница между группами показана полужирным шрифтом.

ТАБЛИЦА 3
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ БРОНХИОЛИТОМ

TABLE 3
COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF QUALITATIVE INDICATORS IN PATIENTS WITH ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS

Показатели	Исследуемые группы		Тестовая статистика, df = 1	
	Тяжёлый бронхиолит (n = 34)	Нетяжёлый бронхиолит (n = 72)	χ^2	p
Обнаружение РНК РС-вируса (моноинфекция)	85,3 % (29/34)	63,9 % (49/72)	5,114	0,024
Наличие пневмонии	50,0 % (17/34)	25,0 % (18/72)	6,526	0,011
ВПС	26,5 % (9/34)	6,9 % (5/72)	7,681	0,006
БЛД	29,4 % (10/34)	2,8 % (2/72)	16,319	0,001
Срок гестации менее 35 недель к рождению	32,4 % (11/34)	9,7 % (7/72)	8,810	0,003
Вес при рождении менее 1500 г	23,5 % (8/34)	4,2 % (3/72)	9,310	0,002
Ребёнок из двойни	0,0 % (0/34)	4,2 % (3/72)	1,452	0,227
Апноэ	8,8 % (3/34)	0 % (0/72)	15,107	0,001
Наличие дыхательной недостаточности (ДН)	100,0 % (34/34)	34,7 % (25/72)	39,875	0,001
ДН 1-й степени	8,8 % (3/34)	30,6 % (22/72)	6,052	0,014
ДН 2-й степени	64,7 % (22/34)	4,2 % (3/72)	46,964	0,001
ДН 3-й степени	36,5 % (9/34)	0,0 % (0/72)	20,827	0,001
Необходимость пребывания в ОРИТ	100,0 % (34/34)	5,6 % (4/72)	89,573	0,001
Потребность в ИВЛ	32,4 % (11/34)	0,0 % (0/72)	25,991	0,001
Потребность в неинвазивной ИВЛ	100,0 % (34/34)	6,9 % (5/72)	85,993	0,001

Примечание. Статистическая разница между группами показана полужирным шрифтом.

нов цитокинов и толл-рецепторов (*TLR*) с развитием тяжёлого течения острого бронхиолита проведён расчёт индивидуального участия каждого полиморфного маркера в формировании рисков развития заболевания.

Проведённое молекулярно-генетическое исследование показало, что из всех исследуемых полиморфизмов генов цитокинов и *TLR* статистически значимые различия между группами установлены только для SNP гена *IL10-592C>A*. При тяжёлом течении бронхиолита у детей чаще регистрировался генотип *CC* полиморфизма *IL10-592C>A*, а мутантный генотип (*AA*) выявлялся исключительно в этой группе больных, увеличивая риск развития тяжёлого заболевания в 16,11 раза (*ОШ* = 16,11; 95% *ДИ*: 0,81–121,22, *p* = 0,02) (табл. 4).

Принимая во внимание то, что в ходе первичного анализа статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения установлены по следующим анамнестическим параметрам (наличие ВПС, БЛД, масса тела при рождении менее 1500 г, генотип *AA* полиморфизма *IL10-592C>A*), именно эти критерии нами предложены в прогностическую модель развития тяжёлого вирусного бронхиолита. Такие параметры, как длительность нахождения в стационаре, в том числе в ОРИТ, показатель *SpO₂*, проявления дыхательной недостаточ-

ности любой степени тяжести, необходимость пребывания в ОРИТ, потребность в неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких, а также наличие осложнений заболевания в виде пневмонии, тоже продемонстрировавшие статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, характеризуют уже свершившееся событие (тяжёлый бронхиолит) и в прогностическую модель не включались.

На основании бинарной логистической регрессии составлено уравнение вероятности развития тяжёлого течения острого вирусного бронхиолита (*SB*):

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

где 1,284 – константа (регрессионный коэффициент *b₀*); 1,136, 2,835, 0,098, 0,779, 0,084 – нестандартизованные коэффициенты *b*; *e* – основание натурального логарифма ($\approx 2,72$); ВПС – врождённые пороки сердца; БЛД – бронхолёгочная дисплазия; СГ – срок гестации к рождению менее 35 недель; МТР – масса тела при рождении менее 1500 г. ВПС, БЛД, СГ, МТР принимали за значение «0» при отсутствии соответствующего фактора, за «1» – при его наличии. *IL10 592AA* – ген *IL10-592C>A*; при наличии генотипа *AA* принимали за значение «2», *CC* – «1», *CA* – «0».

ТАБЛИЦА 4
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧАСТОТ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ
ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ
ИММУННОГО ОТВЕТА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ
ВИРУСНЫМ БРОНХИОЛИТОМ

TABLE 4
FREQUENCY DISTRIBUTION OF GENOTYPES AND ALLELES
OF THE STUDIED POLYMORPHISMS OF IMMUNE
RESPONSE GENES AMONG PATIENTS WITH ACUTE VIRAL
BRONCHIOLITIS

Гены	SNP	Генотип, абс. (%)	Исследуемые группы		Статистическая значимость, df = 2	
			Тяжёлый бронхит (n = 34)	Нетяжёлый бронхит (n = 72)	χ^2	p
IL-4	589C>T	CC	29,4 % (10/34)	27,8 % (20/72)	0,208	0,901
		CT	64,7 % (22/34)	63,9 % (46/72)		
		TT	5,9 % (2/34)	8,3 % (6/72)		
IL-10	1082G>A	GG	32,4 % (11/34)	43,1 % (31/72)	1,493	0,474
		GA	61,8 % (21/34)	54,2 % (39/72)		
		AA	5,9 % (2/34)	2,8 % (2/72)		
	592C>A	CC	44,1 % (15/34)	36,1 % (26/72)	7,854	0,020
		CA	47,1 % (16/34)	63,9 % (46/72)		
		AA	8,8 % (3/34)	0,0 % (0/72)		
819C>T	CC	39,4 % (10/34)	40,3 % (29/72)	1,779	0,411	
	CT	50,0 % (17/34)	47,2 % (34/72)			
	TT	20,6 % (7/34)	12,5 % (9/72)			
TNF- α	308G>A	GG	55,9 % (19/34)	70,8 % (51/72)	2,302	0,129
		GA	44,1 % (15/34)	29,2 % (21/72)		
		AA	0,0 % (0/34)	0,0 % (0/72)		
IL-17A	197G>A	GG	44,1 % (15/34)	37,5 % (27/72)	0,984	0,611
		GA	47,1 % (16/34)	47,2 % (34/72)		
		AA	8,8 % (3/34)	15,3 % (11/72)		
IL-17F	161 His>Arg	HisHis	64,7 % (22/34)	72,2 % (52/72)	1,285	0,526
		HisArg	35,3 % (12/34)	26,4 % (19/72)		
		ArgArg	0,0 % (0/34)	1,4 % (1/72)		
TLR-2	753 Arg>Gln	ArgArg	85,3 % (29/34)	94,4 % (68/72)	2,489	0,115
		ArgGln	14,7 % (5/34)	5,6 % (4/72)		
		GlnGln	0,0 % (0/34)	0,0 % (0/72)		
TLR-6	249 Ser>Pro	SerSer	11,8 % (4/34)	9,7 % (7/72)	2,887	0,236
		SerPro	35,3 % (12/34)	52,8 % (38/72)		
		ProPro	52,9 % (18/34)	37,5 % (27/72)		

Примечание. Статистическая разница между группами показана полужирным шрифтом.

ТАБЛИЦА 5
ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ В СТРУКТУРЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ ТЯЖЁЛОГО ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА

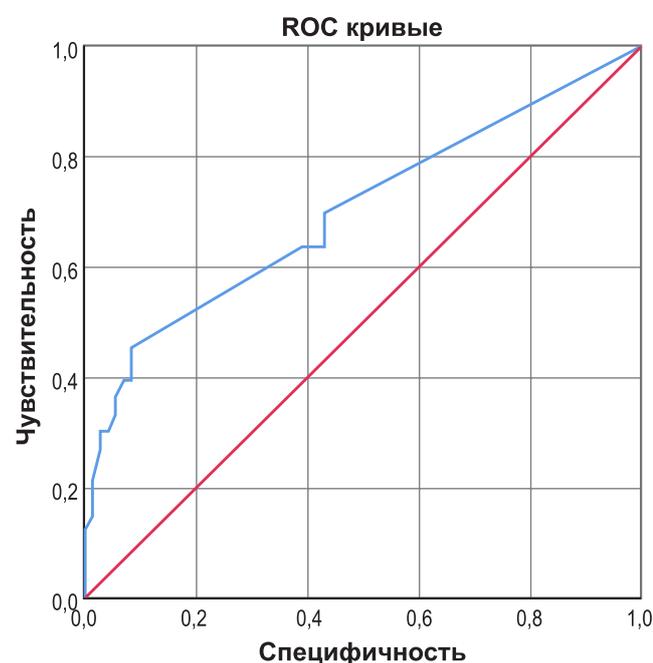
TABLE 5
SIGNIFICANCE OF LOGISTIC REGRESSION INDICATORS IN THE STRUCTURE OF THE DIAGNOSTIC MODEL FOR THE DEVELOPMENT OF SEVERE VIRAL BRONCHIOLITIS

Критерии	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Exp (B)
ВПС	1,136	0,793	2,054	3,114
БЛД	2,835	1,321	4,601	17,023
Срок гестации менее 35 недель	0,098	0,864	0,013	1,103
Вес при рождении менее 1500 г	-0,779	1,357	0,330	0,459
<i>IL10-592C>A</i>	0,084	0,242	0,120	1,087
Константа	-1,284	0,317	16,364	0,277

Значение коэффициента SB, равное 0,26 и более, соответствует высокому риску развития у ребёнка тяжёлого течения острого вирусного бронхиолита.

На основании анализа уравнения логистической регрессии определена значимость показателей в структуре диагностической модели (табл. 5).

Чувствительность разработанной прогностической модели составляет 0,46, специфичность – 0,92. Площадь под ROC-кривой – 0,70 (95% ДИ: 0,59–0,82, $p < 0,001$). Стандартная ошибка – 0,06 (рис. 1).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

РИС. 1.

Площадь под ROC-кривой для разработанной модели развития у детей тяжёлого течения острого вирусного бронхиолита

FIG. 1.

The area under the ROC-curve for the developed model of development in children with a severe course of acute viral bronchiolitis

На основании предложенных критериев для прогнозирования вероятности развития тяжёлого течения острого вирусного бронхиолита у детей получено свидетельство о регистрации программы для ЭВМ (№ 2021680524 от 10.12.2021).

ОБСУЖДЕНИЕ

Немодифицируемые, в том числе, анамнестические факторы риска развития тяжёлого острого вирусного бронхиолита у детей, такие как рождение на сроке гестации менее 35 недель, недоношенность и прочее, хорошо известны; они используются для прогнозирования исхода бронхиолита, необходимости определения приоритетности госпитализации и обозначены как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях [3, 29, 30].

Вместе с тем идентификация генетических маркеров различной степени тяжести течения вирусного бронхиолита может явиться новым направлением в медицине, поскольку вариабельность ответа на воздействие инфекционного агента обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующим ключевые реакции врождённого и приобретённого иммунитета.

В разработанной многофакторной прогностической модели нами включены такие традиционные критерии, как недоношенность, БЛД, гемодинамически значимые пороки сердца, вес при рождении менее 1500 г, учитывая их статистически значимое преобладание в группе детей с тяжёлым течением бронхиолита и принимая во внимание данные ряда многоцентровых исследований по их значимости в определении тяжести болезни [31–34].

Результаты осуществлённого нами молекулярно-генетического исследования вариаций генов молекул иммунного ответа находят отражения в исследованиях, проведённых в Китае и Иране, в ходе которых установлено, что дети, гомозиготные по аллели -592C и -592A полиморфизма гена *IL-10*, чаще требовали госпитализации по поводу РС-бронхиолита, чем гомозиготные носите-

ли [16, 17]. Исследования, ранее проведённые в Тайване и Китае, подтверждают ассоциацию аллели С генов *IL10-592C>A*, *IL10-819C>T* с риском развития осложнений при респираторных инфекциях среди детей, в том числе с формированием острого респираторного дистресс-синдрома [35, 36].

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

Интерес к изучению факторов риска исходов РС-вирусной инфекции у детей очевиден, и необходимы дополнительные исследования для выяснения факторов риска, связанных с тяжестью инфекции, формированием осложнений, неблагоприятными исходами, в том числе смертью при РС-вирусной инфекции с использованием многопараметрического анализа ведутся. Так, один из метаанализов, опубликованный в 2021 г., основанный на систематическом обзоре исследовательских данных по РС-вирусной инфекции с января 1995 по декабрь 2019 г., представил выводы по факторам риска тяжёлого течения, неблагоприятного исхода и смертности при данном инфекционном заболевании. Шесть факторов риска имели статистически значимую связь с плохим исходом РС-инфекции: любое сопутствующее заболевание (ОШ = 2,69; 95% ДИ: 1,89–3,83), ВПС (ОШ = 3,40; 95% ДИ: 2,14–5,40), недоношенность с гестационным возрастом (ГВ) < 37 недель (ОШ = 1,75; 95% ДИ: 1,31–2,36), недоношенность с ГВ ≤ 32 недель (ОШ = 2,68; 95% ДИ: 1,43–5,04), возраст < 3 месяцев (ОШ = 4,91; 95% ДИ: 1,64–14,71), возраст < 6 месяцев (ОШ = 2,02; 95% ДИ: 1,73–2,35) [37].

Таким образом, изучение генетического полиморфизма цитокинов, принимающих участие в миграции клеток, механизмах регуляции межклеточных взаимодействий, а также поиск генетических маркеров тяжести течения РС-вирусной инфекции, является перспективным в теоретическом и практическом отношениях. Полученные результаты позволяют установить генетические маркеры тяжёлого течения данного заболевания у детей, а также выявить приоритетную группу пациентов для первоочередной иммунопрофилактики против данной потенциально фатальной инфекции среди детей с известными факторами риска, расширив традиционные для педиатрического сообщества предикторы тяжести вирусного бронхолита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прогностическая модель, учитывающая немодифицируемые факторы риска, в том числе молекулярные критерии в виде SNP генов молекул иммунного ответа, является информативной для прогнозирования индивидуального риска развития тяжёлого острого вирусного бронхолита наряду с оценкой традиционных параметров. Использование разработанного алгоритма позволит не только оценить вероятность развития тяжёлого бронхолита, но и определить приори-

тетную группу среди детей с предикторами тяжёлого развития вирусного бронхолита для первоочередной иммунопрофилактики против РС-вирусной инфекции.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Союз педиатров России. *Острый бронхолит: клинические рекомендации*. М.; 2021.
2. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017; 95(2): 94-99.
3. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Bailey JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1474-e1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742
4. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725): 1545-1555. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1
5. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(3): 328-333. doi: 10.1097/MOP.0000000000000090
6. Бочкарева Л.С., Мироманова Н.А., Казанцев В.Н., Прокопенко О.В. Особенности течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции среди госпитализированных пациентов детского возраста из групп риска. *Забайкальский медицинский журнал*. 2018; 2: 57-58.
7. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Fatwou Modiyinji A, Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242302. doi: 10.1371/journal.pone.0242302
8. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax*. 2016; 71(8): 712-718. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208535
9. Hasegawa K, Stewart CJ, Celedón JC, Mansbach JM, Tierney C, Camargo CA Jr. Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal airway metabolome, and bronchiolitis severity. *Allergy*. 2018; 73(5): 1135-4110. doi: 10.1111/all.13379
10. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(9): 485-498. doi: 10.1093/pch/19.9.485
11. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(1): 37-56. doi: 10.1007/s40121-016-0142-x
12. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B., Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(3): 383-411. doi: 10.1007/s40121-017-0160-3

13. Siezen CL, Bont L, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Van't Slot R, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children is associated with airway remodeling genes and innate immune genes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4): 333-335. doi: 10.1097/INF.0b013e31818e2aa9
14. Huang J, Zhang M, Zhang X, Lu A, Wang L, Chen C. IFN-gamma CA microsatellite polymorphism is associated with susceptibility to respiratory syncytial virus infection and severity. *Acta Paediatr*. 2014; 103(12): 544-547. doi: 10.1111/apa.12767
15. Faber TE, Schuurhof A, Vonk A, Koppelman GH, Henus MP, Kimpen JLL, et al. IL1RL1 gene variants and nasopharyngeal IL1RL1-a levels are associated with severe RSV bronchiolitis: A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(5): e34364. doi: 10.1371/journal.pone.0034364
16. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, et al. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine*. 2018; 103: 57-62. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.028
17. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol*. 2021; 31(6): e22234. doi: 10.1002/rmv.2234
18. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, Wang S, Lavoie PM, Turvey SE. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: A candidate gene case-control study. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269
19. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, Huda R, Roberts NJ, Chonmaitree T. Interleukin-6⁻⁷⁴ and tumor necrosis factor α ⁻³⁰⁸ polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res*. 2010; 30(12): 917-921. doi: 10.1089/jir.2010.0033
20. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, Smith M, Zuckerman M, Hodemaekers HM, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(12): 1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0
21. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, Holster A, Teräs-järvi J, Vuononvirta J, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(1): 14-20. doi: 10.1002/ppul.23489
22. Lauhkonen E, Koponen P, Teräs-järvi J, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Vuononvirta J, Nuolivirta K, et al. IL-10 gene polymorphisms are associated with post-bronchiolitis lung function abnormalities at six years of age. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799
23. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, Acosta P, Caballero MT, Libster R, et al. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(4): 642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648
24. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25(3): 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4
25. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 140-150. doi: 10.52485/19986173_2020_1_140
26. Мудров ВА. Алгоритмы статистического анализа качественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 1: 151-163. doi: 10.52485/19986173_2020_1_151
27. Мудров ВА. Алгоритмы регрессионного анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; 2: 177-190. doi: 10.52485/19986173_2020_2_177
28. Мудров ВА. Алгоритмы применения ROC-анализа в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 1: 148-153. doi: 10.52485/19986173_2021_1_148
29. Masarweh K, Gur M, Leiba R, Bar-Yoseph R, Toukan Y, Nir V, et al. Factors predicting length of stay in bronchiolitis. *Respir Med*. 2020; 161: 105824. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105824
30. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Давыдова И.В., Бакрадзе М.Д., Вишнёва Е.А. и др. Острый бронхиолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12(4): 441-446. doi: 10.15690/pf.v12i4.1426
31. Fauroux B, Hascoët JM, Jarreau PH, Magny JF, Rozé JC, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One*. 2020; 15(3): e0229766. doi: 10.1371/journal.pone.0229766
32. Robledo-Aceves M, Moreno-Peregrina MJ, Velarde-Rivera F, Ascencio-Esparza E, Preciado-Figueroa FM, Caniza MA, et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(9): e0057. doi: 10.1097/MD.00000000000010057
33. Praznik A, Vinšek N, Prodan A, Erčulj V, Pokorn M, Mrvič T, et al. Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12(6): 765-771. doi: 10.1111/irv.12587
34. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: A population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(2): e8918. doi: 10.1371/journal.pone.0089186
35. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, Tsai PR, Wu SW, Lai CH, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 1021. doi: 10.1038/s41598-017-01225-1
36. Xie M, Cheng B, Ding Y, Wang C, Chen J. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci Rep*. 2019; 39(2): BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987
37. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H. Risk factors for RSV associated acute lower respiratory infection poor outcome and mortality in young children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2021; jiaa751. doi: 10.1093/infdis/jiaa751

REFERENCES

1. Union of Pediatricians of Russia. *Acute bronchiolitis: Clinical guidelines*. Moscow; 2021. (In Russ.).

2. Smith DK, Seales S, Budzik C. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in children. *Am Fam Physician*. 2017; 95(2): 94-99.
3. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Bailey JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014; 134(5): e1474-e1502. doi: 10.1542/peds.2014-2742
4. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375(9725): 1545-1555. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1
5. Schroeder AR, Mansbach JM. Recent evidence on the management of bronchiolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26(3): 328-333. doi: 10.1097/MOP.0000000000000090
6. Bochkareva LS, Miromanova NA, Kazantsev VN, Prokopenko OV. Features of the course of respiratory syncytial viral infection among hospitalized pediatric patients from risk groups. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 2: 57-58. (In Russ.).
7. Kenmoe S, Kengne-Nde C, Ebogo-Belobo JT, Mbaga DS, Fatawou Modiyinji A, Njouom R. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of common respiratory viruses in children < 2 years with bronchiolitis in the pre-COVID-19 pandemic era. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0242302. doi: 10.1371/journal.pone.0242302
8. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA, et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax*. 2016; 71(8): 712-718. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208535
9. Hasegawa K, Stewart CJ, Celedón JC, Mansbach JM, Tierney C, Camargo CA Jr. Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal airway metabolome, and bronchiolitis severity. *Allergy*. 2018; 73(5): 1135-1140. doi: 10.1111/all.13379
10. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM. Bronchiolitis: recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014; 19(9): 485-498. doi: 10.1093/pch/19.9.485
11. Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, et al. Defining the risk and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among infants with congenital heart disease. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(1): 37-56. doi: 10.1007/s40121-016-0142-x
12. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther*. 2017; 6(3): 383-411. doi: 10.1007/s40121-017-0160-3
13. Siezen CL, Bont L, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G, Van't Slot R, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm children is associated with airway remodeling genes and innate immune genes. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(4): 333-335. doi: 10.1097/INF.0b013e31818e2aa9
14. Huang J, Zhang M, Zhang X, Lu A, Wang L, Chen C. IFN-gamma CA microsatellite polymorphism is associated with susceptibility to respiratory syncytial virus infection and severity. *Acta Paediatr*. 2014; 103(12): 544-547. doi: 10.1111/apa.12767
15. Faber TE, Schuurhof A, Vonk A, Koppelman GH, Henus MP, Kimpen JLL, et al. IL1RL1 gene variants and nasopharyngeal IL1RL1-a levels are associated with severe RSV bronchiolitis: A multicenter cohort study. *PLoS One*. 2012; 7(5): e34364. doi: 10.1371/journal.pone.0034364
16. Fan R, Wen B, Liu W, Zhang J, Liu C, Fan C, et al. Altered regulatory cytokine profiles in cases of pediatric respiratory syncytial virus infection. *Cytokine*. 2018; 103: 57-62. doi: 10.1016/j.cyto.2017.12.028
17. Darbeheshti F, Mahdiannasser M, Uhal BD, Ogino S, Gupta S, Rezaei N. Interindividual immunogenic variants: Susceptibility to coronavirus, respiratory syncytial virus and influenza virus. *Rev Med Virol*. 2021; 31(6): e22234. doi: 10.1002/rmv.2234
18. Marr N, Hirschfeld AF, Lam A, Wang S, Lavoie PM, Turvey SE. Assessment of genetic associations between common single nucleotide polymorphisms in RIG-I-like receptor and IL-4 signaling genes and severe respiratory syncytial virus infection in children: A candidate gene case-control study. *PLoS One*. 2014; 9(6): e100269. doi: 10.1371/journal.pone.0100269
19. Patel JA, Nair S, Ochoa EE, Huda R, Roberts NJ, Chonmaitree T. Interleukin-6⁻¹⁷⁴ and tumor necrosis factor α ⁻³⁰⁸ polymorphisms enhance cytokine production by human macrophages exposed to respiratory viruses. *J Interferon Cytokine Res*. 2010; 30(12): 917-921. doi: 10.1089/jir.2010.0033
20. Drysdale SB, Alcazar M, Wilson T, Smith M, Zuckerman M, Hodemaekers HM, et al. Functional and genetic predisposition to rhinovirus lower respiratory tract infections in prematurely born infants. *Eur J Pediatr*. 2016; 175(12): 1943-1949. doi: 10.1007/s00431-016-2780-0
21. Korppi M, Nuolivirta K, Lauhkonen E, Holster A, Teräs-järvi J, Vuononvirta J, et al. IL-10 gene polymorphism is associated with preschool atopy and early-life recurrent wheezing after bronchiolitis in infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52(1): 14-20. doi: 10.1002/ppul.23489
22. Lauhkonen E, Koponen P, Teräs-järvi J, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Vuononvirta J, Nuolivirta K, et al. IL-10 gene polymorphisms are associated with post-bronchiolitis lung function abnormalities at six years of age. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140799. doi: 10.1371/journal.pone.0140799
23. Pinto LA, DE Azeredo Leitão LA, Mocellin M, Acosta P, Caballero MT, Libster R, et al. IL-8/IL-17 gene variations and the susceptibility to severe viral bronchiolitis. *Epidemiol Infect*. 2017; 145(4): 642-646. doi: 10.1017/S0950268816002648
24. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and method in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25(3): 31-36. doi: 10.18243/eon/2016.9.7.4
25. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of quantitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 1: 140-150. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2020_1_140
26. Mudrov VA. Algorithms for statistical analysis of qualitative features in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 1: 151-163. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2020_1_151
27. Mudrov VA. Regression analysis algorithms in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 2: 177-190. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2020_2_177
28. Mudrov VA. Algorithms for the application of ROC analysis in biomedical research using the SPSS software package. *Zabaykal'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 1: 148-153. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2021_1_148
29. Masarweh K, Gur M, Leiba R, Bar-Yoseph R, Toukan Y, Nir V, et al. Factors predicting length of stay in bronchiolitis. *Respir Med*. 2020; 161: 105824. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105824

30. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Davydova IV, Bakradze MD, Vishneva EA, et al. Acute bronchiolitis in children. Modern approaches to diagnostics and therapy. *Pediatric Pharmacology*. 2015; 4(12): 441-446. (In Russ.). doi: 10.15690/pf.v12i4.1426
31. Fauroux B, Hascoët JM, Jarreau PH, Magny JF, Rozé JC, Saliba E, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS One*. 2020; 15(3): e0229766. doi: 10.1371/journal.pone.0229766
32. Robledo-Aceves M, Moreno-Peregrina MJ, Velarde-Rivera F, Ascencio-Esparza E, Preciado-Figueroa FM, Caniza MA, et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(9): e0057. doi: 10.1097/MD.00000000000010057
33. Praznik A, Vinšek N, Prodan A, Erčulj V, Pokorn M, Mrvič T, et al. Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018; 12(6): 765-771. doi: 10.1111/irv.12587
34. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: A population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014; 9(2): e8918. doi: 10.1371/journal.pone.0089186
35. Liu CH, Kuo SW, Ko WJ, Tsai PR, Wu SW, Lai CH, et al. Early measurement of IL-10 predicts the outcomes of patients with acute respiratory distress syndrome receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 1021. doi: 10.1038/s41598-017-01225-1
36. Xie M, Cheng B, Ding Y, Wang C, Chen J. Correlations of IL-17 and NF-κB gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci Rep*. 2019; 39(2): BSR20181987. doi: 10.1042/BSR20181987
37. Shi T, Vennard S, Mahdy S, Nair H. Risk factors for RSV associated acute lower respiratory infection poor outcome and mortality in young children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2021: jiaa751. doi: 10.1093/infdis/jiaa751

Сведения об авторах

Бочкарева Лариса Сергеевна – ассистент кафедры детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2493-3740>

Миromanova Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Миromanov Александр Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>

Information about the authors

Larisa S. Bochkareva – Teaching Assistant at the Department of Pediatric Infections, Chita State Medical Academy, e-mail: larisa.bochkareva.1992@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2493-3740>

Natalya A. Miromanova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pediatric Infections, Chita State Medical Academy, e-mail: detinf-chita@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2109-4643>

Aleksandr M. Miromanov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy, e-mail: miromanov_a@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1432-1844>