

Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Красильникова Светлана Викторовна

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ
ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук
Шахов Андрей Владимирович

Научный руководитель -
доктор медицинских наук
Елисеева Татьяна Ивановна

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	12
1.1 Эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты взаимосвязи патологии верхних и нижних дыхательных путей.....	12
1.2 Методы диагностики патологии верхних дыхательных путей у детей при аллергических заболеваниях.....	19
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Дизайн исследования, пациенты и верификация диагнозов.....	31
2.1.1 Дизайн исследования.....	31
2.1.2 Пациенты.....	32
2.1.3. Критерии диагнозов.....	33
2.2. Методы исследования.....	34
2.2.1. Клинико-anamnestический метод и объективное исследование.....	34
2.2.2. Анкетирование.....	34
2.2.3. Лабораторно-инструментальные исследования.....	36
2.3. Статистический анализ.....	44
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
3.1 СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	45
3.1.1 Аллергический ринит.....	45
3.1.2 Коморбидность аллергического ринита с иными вариантами патологии верхних дыхательных путей.....	46
3.1.3 Патология лимфоэпителиального кольца глотки и гортани.....	47
3.1.4 Неспецифический инфекционный ринит.....	53
3.1.5 Гипертрофический ринит.....	54
3.1.6 Аномалии внутриносовых структур.....	55

3.2	ВЗАИМОСВЯЗЬ НАЗАЛЬНЫХ И СИНОНАЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ И УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	58
3.2.1	Корреляционная взаимосвязь тестов TNSS и SNOT-20 с уровнем контроля бронхиальной астмы с учетом коморбидной патологии верхних дыхательных путей.....	58
3.2.2	Детализация взаимосвязи TNSS и SNOT-20 с уровнем контроля бронхиальной астмы.....	63
3.2.3	Выраженность симптомов патологии верхних дыхательных путей у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы.....	69
3.3	ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	73
3.4	ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ НОСА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	79
3.5.	ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПАЛЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	90
3.5.1	Риноцитологическая характеристика.....	90
3.5.2	Содержание назального оксида азота	91
3.5.3	Эндоназальная температура.....	94
3.5.4	Содержание биомаркеров аллергического воспаления в носовом секрете.....	98
	ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	103
	ВЫВОДЫ.....	117
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	119
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Бронхиальная астма (БА) - широко распространенное в детской популяции хроническое воспалительное заболевание респираторного тракта [148]. По данным эпидемиологических исследований БА страдают в различных регионах от 5 до 20% детского населения [16, 66, 97, 152, 230, 240]. В настоящее время БА считается неизлечимым заболеванием, и основной целью терапии БА является достижение контроля над симптомами, течением и факторами риска обострения болезни [8, 148, 240]. Основой лечения БА является противовоспалительная базисная терапия. Однако, несмотря существенные успехи в терапии БА, более чем у половины пациентов не удается достичь должного уровня контроля [8, 27, 131]. Одной из возможных причин этого являются коморбидные заболевания, способные оказать негативное влияние на течение БА у конкретного пациента. В перечне такой коморбидной патологии особое место занимают заболевания верхних дыхательных путей (ВДП) [231, 138, 134, 143, 219, 26].

Сочетание БА с патологией ВДП рассматривается с нескольких позиций. С одной стороны, многие авторы отмечают общность формирования воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних и нижних дыхательных путей (НДП), что нашло свое отражение в концепции «единые дыхательные пути - единая болезнь» [150]. С другой стороны, имеются сообщения, что патология ВДП может оказывать негативное влияние на НДП путем формирования ринобронхиального рефлекса, а также вследствие цитокинемии за счет поступления в кровоток продуктов воспаления, локализующегося в ВДП [59, 63, 105, 217, 231, 242].

Большинство современных исследований сосредоточено на изучении ассоциации БА и аллергического ринита (АР) [26, 96, 101, 231]. Имеются данные о наличии корреляции между уровнем контроля БА и изменениями слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП) [168, 207]. Назальная обструкция у пациентов с БА может иметь сложный генез и не ограничиваться

аллергической риносинусопатией [199]. Вместе с тем до настоящего времени остается невыясненным влияние анатомических особенностей ВДП, способствующих назальной обструкции, на протекание воспалительных процессов дыхательных путей у детей с atopической БА.

Для характеристики стадии и степени тяжести заболеваний, наряду с объективными методами, применяется анализ субъективных симптомов и оценка качества жизни с использованием валидизированных опросников [212]. Несмотря на наличие согласованной позиции о негативном влиянии патологии ВДП на течение БА, работы о взаимосвязи назальных и синоназальных симптомов и клинической характеристикой уровня контроля atopической БА у детей единичны [92, 225].

Оценка влияния патологии ВДП на течение БА требует своевременного объективного мониторинга основных патологических процессов, включая определение бронхиальной и назальной респираторной функции [51, 92, 158, 182, 186]. Для объективной оценки носового дыхания в качестве «золотого стандарта» рассматривается передняя активная риноманометрия (ПАРМ) [28, 120, 128]. Однако одним из наиболее дискутируемых вопросов при обсуждении информативности ПАРМ у детей является вопрос о нормативах риноманометрических параметров и их зависимости от антропометрических показателей и возраста ребенка [77, 164].

В процессе верификации патологии ВДП у пациентов с БА возникают сложности, обусловленные полисимптомностью и многогранностью патогенеза заболеваний, имеющих в основе хроническое воспаление слизистой оболочки носа [240]. Для оценки его особенностей и экспрессии применяются различные биомаркеры - назальный оксид азота (NO), медиаторы и цитокины воспаления, показатели ринопитограммы [60, 161, 220, 228]. Дополнительная информация может быть получена методом термометрии слизистой оболочки полости носа, однако изучению данного вопроса посвящены лишь единичные исследования, выполненные у взрослых пациентов [127].

Все перечисленное послужило основанием для проведения настоящего

исследования, определило его цель и задачи.

Цель исследования

Целью исследования является оценка состояния верхних дыхательных путей у детей с atopической бронхиальной астмой на основе комплексного клинического, инструментального, функционального и лабораторного обследования и разработка рекомендаций по совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой.

Задачи исследования

1. Изучить структуру патологии ВДП и исследовать назальную респираторную функцию у детей с atopической БА.
2. Проанализировать взаимосвязь клинических характеристик верхних и нижних дыхательных путей (НДП) у детей с atopической БА с применением валидизированных опросников Asthma Control Questionnaire - 5 (АСQ-5), Sino-Nasal Outcome Test-20 (SNOT - 20), Total Nasal Symptom Score (TNSS).
3. Изучить клинико-лабораторные особенности воспаления слизистой оболочки носа у детей с atopической БА с определением содержания IgE и IL4 в носовом секрете.
4. Разработать рекомендации для диагностических мероприятий, направленных на выявление генеза назальных симптомов у детей с atopической БА.

Научная новизна

Впервые детально проанализирована структура и установлена мультиморбидность патологии ВДП у детей с atopической БА.

Впервые у детей с atopической БА в соответствии с принципами доказательной медицины проведено изучение взаимосвязи назальных и синоназальных симптомов с уровнем контроля астмы и продемонстрировано, что сохранение назальных и синоназальных симптомов при достигнутом контроле БА является характерным для сочетанной и мультиморбидной патологии ВДП.

Впервые при оценке назальной респираторной функции у детей с atopической БА методом ПАРМ предложено учитывать антропометрические

данные ребенка с использованием разработанного алгоритма исследования.

Впервые проанализированы особенности состояния ОНП у детей с различным уровнем контроля atopической БА методом ультразвукового исследования (УЗИ) и продемонстрирована возможность использования данного метода для скрининговой диагностики состояния ОНП у детей с atopической БА.

Впервые для оценки активности аллергического воспаления слизистой оболочки носа у детей с БА предложено определение назальной температуры бесконтактным методом инфракрасной термометрии и содержания назального NO методом химической сенсорной детекции.

Впервые изучено содержание IgE и IL4 в назальном секрете в качестве биомаркеров назального аллергического воспаления у детей с atopической БА в сопоставлении с эндоназальной температурой.

Для оценки состояния ВДП у детей с atopической БА разработаны и научно обоснованы рекомендации по совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи детям с atopической БА на амбулаторно-поликлиническом и стационарном уровне.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установленные закономерности взаимосвязи клинических и функциональных характеристик ВДП и НДП у детей с atopической БА могут использоваться для оптимизации тактики ведения детей с atopической БА.

Применение предложенных методов диагностики позволяет с большей точностью определить причины назальной обструкции и фенотипировать воспаление ВДП у детей с atopической БА. Внедрение результатов исследования в клиническую практику позволило повысить эффективность диагностики патологии ВДП и оптимизировать ведение пациентов с atopической БА, направленное на достижение контроля болезни.

Установленная взаимосвязь эндоназальной температуры и содержания IL4 в носовом секрете позволяет расширить наши знания о патогенезе аллергического воспаления, локализующегося в слизистой оболочке носа у детей с atopической БА.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных авторов. Данное клиническое исследование имеет наблюдательный когортный проспективный дизайн. При выполнении диссертационной работы использованы клинико-анамнестический, лабораторно-инструментальный методы. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственного исследования. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы используются в повседневной клинической практике оториноларингологического и аллергологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода», ООО «РОСТ-клиник».

Материалы диссертации используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и аспирантами кафедры болезней уха, горла и носа ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Оказание медицинской помощи детям с atopической БА предусматривает анализ клинических и лабораторно-функциональных проявлений патологии ВДП, часто имеющей сочетанный и мультиморбидный характер.

2. Применение функциональных и лабораторных методов диагностики (риноманометрии, термометрии, определение содержания назального NO, а также IgE и IL4 в назальном секрете) позволяет оценить активность аллергического воспаления ВДП и способствует оптимизации тактики лечения, направленного на интегральное уменьшение выраженности всех симптомов, имеющих у больного.

Степень достоверности

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.03 «оториноларингология»; формуле специальности – область клинической медицины, занимающейся изучением методов профилактики, диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа, и паспорту научной специальности 14.03.09 – «клиническая иммунология, аллергология»: формуле специальности – область клинической медицины, изучающей иммунитет (системы защиты организма от биологической агрессии) и его нарушения (аллергии, иммунодефицитов, аутоиммунных процессов), а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями в системе иммунитета.

Апробация результатов работы

Диссертация апробирована на совместном методическом совещании кафедр болезней уха, горла и носа и хирургических кафедр ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России протокол №2 (6) от 11.01.17.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на:

- Международном конгрессе «Иммунитет и болезни: от теории к терапии» (Москва, 2005),
- Нижегородской областной научно-практической конференции «Актуальные проблемы оториноларингологии» (Нижний Новгород, 2009),
- Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения заболеваний ЛОР органов, головного мозга и челюстно-лицевой области» (Нижний Новгород, 2011),
- II Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург,

2013),

- Нижегородской областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии и сурдологии» (Нижний Новгород, 2015),

- Всероссийском конгрессе российского общества ринологов (Нижний Новгород, 2015),

- Междисциплинарной научно-практической конференции специалистов Приволжского федерального округа «Избранные вопросы инфекционной патологии у детей» (Нижний Новгород, 2016),

- Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики и лечения хронических заболеваний» (Киров, 2016),

- VI Конгрессе АДАИР «От клинических рекомендаций к персонализации диагностики и терапии в детской аллергологии и иммунологии» (Москва, 2017).

Личный вклад автора в разработку темы

Все этапы диссертационной работы были выполнены при непосредственном участии автора. Автором подготовлен обзор отечественных и зарубежных источников по теме исследования, разработана структура исследования, проведен сбор анамнестических, клинических, инструментальных данных и материалов для лабораторных исследований. Самостоятельно выполнена статистическая обработка данных исследования и интерпретация полученных данных и результатов исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные предложены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК России, в том числе 6 в журналах, представленных в международных базах данных (научной информации) Scopus и WoS.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием материалов и методов, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста, содержит 27 таблиц и 28 рисунков. Список литературы включает 83 отечественных и 169 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ПАТОЛОГИИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Аллергические заболевания дыхательных путей являются в настоящее время широко распространенными и ведущими по обращаемости [7, 10, 24, 39, 231]. Респираторная аллергия часто дебютирует в детском возрасте и далее у большинства пациентов сохраняется во взрослой жизни [59, 235]. Серьезной медико-социальной и экономической проблемой у детей остается БА, распространенность которой в некоторых регионах мира достигает 20% [8, 10, 76, 93, 97, 148, 152]. Основной целью терапии БА является достижение контроля над симптомами и факторами риска обострения болезни [8, 45, 99, 148]. Однако современные исследования свидетельствуют, что, несмотря на широкий арсенал фармакологических средств, доля пациентов, не имеющих должных характеристик контроля, может достигать 56 % [124, 131]. Одной из возможных причин этого являются коморбидные заболевания, потенциально способные оказать негативное влияние на достижение и поддержание контроля БА у конкретного пациента [46, 106, 118, 130, 247]. В перечне такой коморбидной патологии особое место занимают заболевания ВДП [167, 219, 231]. Исследование связи между ВДП и НДП является одним из актуальных направлений современной медицины.

1.1 Эпидемиологические и этиопатогенетические аспекты взаимосвязи патологии верхних и нижних дыхательных путей

Эпидемиологические и клинические исследования показывают на наличие функциональной взаимосвязи между ВДП и НДП, имеющих общую восприимчивость к различным агентам, включая аллергены, инфекции, загрязняющие вещества [186, 217, 219]. Структурные компоненты ВДП, прежде всего нос, параназальные синусы, лимфоидная ткань, ассоциированная с полостью носа, носоглоточная миндалина, выполняют роль «шлюзовых»,

барьерных органов по отношению к нижерасположенным отделам респираторного тракта [23, 153]. В этой связи, по мнению С.В. Рязанцева и соавт. состояние этих органов и тканей, состояние слизистых оболочек ВДП, степень их проницаемости для антигенов, надежность местной иммунной защиты, эффективность работы мукоцилиарного транспорта имеют принципиальное значение для поддержания здоровья респираторной системы в целом [61].

Основатель отечественной фониатрии, выдающийся российский оториноларинголог Е.Н. Малютин рекомендовал начинать каждое обследование больного с заболеваниями органов дыхания с верхнего отдела дыхательного аппарата [43].

В прошлом десятилетии была озвучена концепция «единые дыхательные пути – единая болезнь», в соответствии с которой предполагается, что заболевания верхних и нижних отделов дыхательного тракта у пациентов с респираторной аллергией являются проявлением одного и того же воспалительного процесса, и могут также отражать определенную несостоятельность защитных функций ВДП по отношению к НДП [150]. Наиболее распространенным заболеванием ВДП, которое сопутствует БА является АР [7, 119, 161, 204, 231, 233]. В 2001 г впервые была принята программа Всемирной организации здравоохранения «Аллергический ринит и его влияние на астму», в которой подчеркивается общность патологических процессов в дыхательных путях при БА и АР [94]. Основным патогенетическим звеном этих заболеваний является хроническое воспаление, локализующееся в респираторном тракте и протекающее в детском возрасте преимущественно по Th-2 – зависимому механизму [45, 83, 106, 124, 144, 148, 231].

Несмотря на пристальное внимание к данной проблеме со стороны исследователей, взаимосвязь между АР и БА подтверждается в основном данными эпидемиологических исследований: 30-40% пациентов с АР имеют БА, а клинические проявления АР имеются более чем у половины больных atopической БА [7, 16, 24, 161, 233]. В литературе приводятся весьма различные данные ассоциации АР и БА - от 58,7% до 100% [7, 101, 151, 211, 233].

Клинически течение АР проявляется такими симптомами как ринорея, зуд, чихание и назальная обструкция. Однако эти симптомы неспецифичны, а некоторые пациенты могут предъявлять жалобы только на общие симптомы, такие как усталость, кашель и сонливость, как следствие дебют заболевания и последующие его рецидивы нередко ошибочно рассматриваются за эпизоды ОРЗ [151, 234].

В ряде исследований показано, что пациенты с АР имеют снижение функции внешнего дыхания, что является ранним признаком вовлечения НДП в воспалительный процесс [110, 157]. У детей АР часто диагностируют после постановки диагноза БА, что, безусловно, указывает на позднюю диагностику АР [163]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения вопроса коморбидности АР и атопической БА в детской популяции.

В последние годы многие авторы подчеркивают, что имеется морфологическое и функциональное единство слизистой оболочки полости носа и ОНП, и при развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, в том числе аллергического генеза, неизменно поражается также слизистая оболочка ОНП [49, 103, 131, 167, 162]. Недавние работы продемонстрировали, что воспалительный ответ на назальную провокацию с аллергеном вызывает изменения не только в слизистой оболочке полости носа, но и в ОНП [142, 175, 189]. IgE-опосредованное воспаление слизистой оболочки носа в области структур остеомеатального комплекса ведет к нарушениям мукоцилиарного транспорта, дренажа слизи из ОНП и к вентиляционным нарушениям [147, 178]. Это, в свою очередь, может оказывать негативное влияние на НДП вследствие формирования ринобронхиального рефлекса и цитокинемии за счет поступления в кровотоки продуктов воспаления, локализующегося в ВДП [63, 109, 114, 150, 183, 217, 201].

Патология ОНП считается важным фактором развития БА, в клиническом плане сочетанная патология характеризуется более тяжелым течением и осложнениями, менее длительными ремиссиями и трудностями в проведении этиопатогенетической терапии [98, 207, 226].

Дифференцировать АР и аллергический риносинусит (АРС) у пациентов с БА, имеющих назальные симптомы, на основе только клинических данных, достаточно сложно [57, 92]. В литературе приводятся различные данные о вовлечении ОНП в воспалительный процесс у детей с респираторной аллергией. В исследовании Т.И. Гаращенко, продемонстрировано, что в 70% случаев АР сопровождался патологией ОНП [21], зарубежные исследователи выявляли патологию ОНП у 47,6% - 48,4 % детей с БА [191, 192]. В исследовании С. Huang с соавторами установлено, что около половины (52%) пациентов с БА и назальными симптомами имели хронический риносинусит [92]. У детей с БА чаще, чем в популяции в целом, диагностируется полипозный риносинусит [30, 222]. Недооценка состояния ОНП в детском возрасте приводит к формированию во взрослом возрасте хронического риносинусита, нередко полипозного [116, 154].

В последние годы пристальное внимание исследователей приковано к феномену мультиморбидности патологии, сопровождающей АР. В докладе целевой группы Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии «Мультиморбидность аллергического ринита у взрослых» отмечается, что АР редко встречается изолированно, и его необходимо рассматривать в контексте с многочисленными сопутствующими расстройствами [240]. Особое внимание при этом, согласно недавним исследованиям, следует уделять сочетанию АР и АРС с патологическими изменениями, способствующими назальной обструкции, прежде всего аномалиями внутриносовых структур (АВНС), гипертрофии глоточной миндалины (ГТМ) и их сочетанию [64, 199]. В последние годы появились исследования, доказывающие негативное влияние носовых обструктивных заболеваний (НОЗ) на течение и результаты терапии АР и АРС [6, 50, 184, 199]. Однако в исследованиях, посвящённых изучению взаимовлияния БА и АР/АРС, НОЗ часто являются критерием исключения, т.е. намеренно выводятся из рассмотрения [158]. Этот факт сужает область исследования.

По мнению А.С. Юнусова, запоздалая диагностика НОЗ влечет за собой функциональные и органические изменения не только в полости носа, но и во многих органах и системах [80]. В структуре НОЗ наиболее распространенной патологией является искривление носовой перегородки, которое может приводить к нарушению морфологии слизистой оболочки носа, отрицательно влиять на многие ее функции, запускать компенсаторные гипертрофические процессы, застойные и воспалительные явления в ОНП и носоглотке [31, 81]. Причиной хронического реактивного отека слизистой оболочки носа нередко могут быть гребни и шипы на перегородке, контактирующие с латеральной стенкой носовой полости. В исследовании F. Ameli с соавторами показано, что контакт средней или нижней носовой раковины с перегородкой носа у детей является предиктором диагноза АР [193]. Нарушение назальной архитектоники не только затрудняет носовое дыхание, но и может быть причиной патологической импульсации, препятствовать элиминации аллергенов со слизистой оболочки носа, оказывать отрицательное влияние на доставку топических препаратов в различные отделы полости носа [5, 242]. В работах отечественных и зарубежных исследователей отмечается, что искривление носовой перегородки может приводить к формированию гипертрофии слизистой оболочки носовых раковин, и тем самым усиливать симптомы назальной обструкции, и отрицательно отражаться на состоянии бронхолегочного аппарата [48, 243].

В перечне НОЗ у детей важное место занимает патология глоточной миндалины (ГМ) [22, 81, 89]. В норме максимальное развитие ГМ наблюдается у детей в возрасте от 3 до 5 лет, оно носит физиологический характер и обусловлено закономерными транзиторными изменениями иммунной системы, свойственными данному возрасту. При отсутствии патологии с 5–7-летнего возраста, как правило, начинается естественная инволюция ГМ [11, 15]. Ретроназальная направленность мукоцилиарного транспорта в полости носа определяет ведущую роль ГМ как индуктивного органа мукозального иммунитета ВДП [3]. Основной поток антигенов задерживается и улавливается

в первую очередь эпителиальными структурами ГМ. Взаимодействуя с вирусно-микробным окружением и респираторными аллергенами, ГМ осуществляет барьерную функцию, участвует в формировании мукозального иммунитета, а также в патогенезе воспалительных процессов в полости носа и ОНП. Структурной основой иммунного ответа ГМ является гиперплазия ее лимфоидной ткани [17, 104]. Гипертрофия глоточной миндалины (ГГМ) может развиваться у пациентов с респираторной инфекцией, локализующейся в ВДП, и довольно характерна также, по мнению некоторых авторов, для пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, включая БА [14, 32, 44, 87]. В исследованиях отечественных и зарубежных ученых было обнаружено, что у детей с атопией риск формирования ГГМ и степень гипертрофии выше, чем в популяции в целом [22, 85, 87, 89, 136, 173, 181, 232]. Взаимосвязь АР и ГГМ подтверждается редукцией лимфоэпителиальных структур ГМ и уменьшением симптомов назальной обструкции на фоне применения топических стероидов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов [20, 149, 245].

По данным М.Р. Богомилевского у 30% детей с ГГМ диагностировалась БА и у 60 % детей отмечено сочетание ГГМ с АР [13]. В исследовании А.Ю. Матвеевой с соавторами ГГМ у детей, страдающих БА была установлена в 83,5% случаев, при этом в 27% случаев БА сочеталась не только с ГГМ, но и с наличием хронического аденоидита [2]. Однако в большинстве исследований изучение коморбидности ГГМ с респираторной аллергией сосредоточено на количественных характеристиках распространенности данной патологии, без учета возрастного аспекта [13, 44, 54, 87]. Встречаются единичные публикации, учитывающие возраст пациентов, так в исследовании F. Pagella с соавторами отмечено, что ГГМ в старшей возрастной группе была характерна лишь для пациентов с аллергией. Кроме того, ряд исследований указывает на отрицательную корреляционную взаимосвязь ГГМ с аллергией [88, 115] {Eren, 2015 #578; Ameli, 2013 #577}. Истинную распространенность ГГМ и заболеваний, ассоциированных с данным компонентом лимфоэпителиального кольца глотки, у детей различных возрастных групп с атопической БА в

настоящее время нельзя считать установленной. У детей с БА патология ГМ может усугубить течение основного заболевания и является дополнительным фактором, отягощающим качество жизни больного [29]. Это диктует необходимость тщательной диагностики и лечения патологии ГМ у пациентов с БА для достижения более полного контроля заболевания.

Оценка уровня контроля БА в настоящее время проводится преимущественно клинически, в том числе с применением валидизированных опросников, например, ACQ-5 [100]. Клиническая оценка уровня контроля БА может быть дополнена исследованием спирометрических параметров, а также тестами на бронхиальную гиперреактивность и на обратимость бронхиальной обструкции. Однако отмечено, что клинические и функциональные параметры часто недостаточно коррелируют друг с другом [19, 182]. Валидизированные вопросники и тесты представляют собой ценные инструменты для скрининга АР, особенно в регионах с ограниченными ресурсами, а также для мониторинга заболевания и эффективности терапии у отдельных пациентов [212,133]. Для количественной оценки назальных и синоназальных симптомов используются тесты TNSS и SNOT-20 [212, 137, 209].

Несмотря на наличие согласованной позиции о негативном влиянии патологии ВДП на течение БА, исследования, посвященные оценке взаимосвязи симптомов со стороны ВДП, прежде всего, АР и АРС с уровнем контроля БА единичны. Так, в исследованиях С. Hung с соавторами была установлена статистически-значимая взаимосвязь между уровнем контроля БА и экспрессией синоназальных симптомов у взрослых больных с астмой [92]. Исследование S. Kilaikode с соавторами продемонстрировало связь между синоназальными симптомами и уровнем контроля БА у детей, однако в этом исследовании не было дано характеристики патологии ВДП с учетом ее мультиморбидности [224]. В работе I.C. Chen и соавторами при подборе когорт для исследования назальных симптомов, риноманометрических показателей и маркеров воспаления у детей с БА были исключены пациенты с АВНС, влияющими на проходимость ВДП [158]. Нами не найдено работ, в которых было бы учтено

влияние сочетанных и мультиморбидных форм патологии ВДП на ассоциацию уровня контроля БА и выраженности назальных и синоназальных симптомов, тогда как в педиатрической популяции доля пациентов с сочетанием аллергических заболеваний дыхательных путей и НОЗ высока [44, 159, 184, 199].

1.2 Методы диагностики патологии верхних дыхательных путей у детей при аллергических заболеваниях

Объем литературы, посвященной вопросам дифференциальной диагностики патологии ВДП, прогрессивно нарастает с каждым десятилетием. В настоящее время очевидна сложность дифференцирования АР и АРС с использованием только клинических проявлений (как субъективных, так и объективных) у пациентов с БА, имеющих назальные симптомы [64, 158]. В международных согласительных документах по АР отмечается, что у одного пациента могут сочетаться множественные типы ринита [161, 162].

Согласно современным представлениям, АР – это хроническое заболевание слизистой оболочки носа, в основе которого лежит IgE – опосредованное аллергическое воспаление, обусловленное действием причинно-значимых аллергенов [16, 56, 83, 161]. Диагностика АР состоит из комплекса клинических и лабораторных методов исследования. Большое значение имеют тщательный сбор анамнеза, анализ жалоб, местные и общие методы обследования. Положительные результаты кожного тестирования с набором стандартных аллергенов, высокий уровень общего и специфических IgE-антител в сыворотке крови и носовом секрете, повышенное количество эозинофилов в крови и назальном секрете подтверждают диагноз АР [56, 59, 161]. Очень важно на первом этапе осмотра и обследования определить природу ринита [60, 108]. В большинстве исследований отмечается, что при передней риноскопии у больных с АР определяются типичные изменения: отек слизистой оболочки полости носа различной степени выраженности; изменение цвета слизистой оболочки – бледный, иногда с синюшным или мраморным оттенком; наличие водянистого или пенистого отделяемого в носовых ходах [40, 74]. В работе J. M. DelGaudio с соавторами продемонстрировано, что хронический отек и бледность слизистой

оболочки могут возникать у пациентов, страдающих АР в течение нескольких лет, а при непродолжительном воздействии аллергена слизистая оболочка носа может сохранять физиологическую окраску [111]. Гиперемия слизистой оболочки носовой полости наблюдается при острых инфекциях и/или после чрезмерного использования местных лекарств, хотя эти различия не являются абсолютными [148, 220]. Так в исследовании С. Motomura с соавторами приводятся данные о различных изменениях цвета слизистой оболочки носа у пациентов с АР при БА [205]. Это может приводить к недооценке состояния ВДП уже на первом этапе обследования и гиподиагностике АР.

Важная роль в обследовании ВДП у пациентов с БА по данным литературы помимо общеклинического, аллергологического обследования, оценки иммунного статуса, отводится диагностической видеоэндоскопии и лучевым методам диагностики [53, 54, 64, 70, 72, 192].

Данные о диагностической ценности эндоскопии полости носа при АР противоречивы [107, 132, 193, 210]. Несмотря на отсутствие убедительных эндоскопических признаков АР, эндоскопия имеет важное значение для исключения других причин, вызывающих назальные симптомы [106]. Целью эндоскопической диагностики является выявление изменений слизистой оболочки полости носа, нарушений остеомеатального комплекса, а также оценка состояния ГМ, которая часто увеличена у детей, но её визуализация при стандартном оториноларингологическом осмотре невозможна из-за особенностей топографии [12, 35, 54, 206].

Известно, что течение БА нередко ассоциировано с патологией ОНП [169, 95, 135]. В качестве дополнительных методов диагностики состояния ОНП предлагаются лучевые методы исследования – обзорная рентгенография и компьютерная томография [140].

Наиболее широко в повседневной клинической практике применяется рентгенография ОНП. Однако еще в 70-х годах прошлого столетия указывалось, что обзорную рентгенографию не следует рассматривать как метод выбора в диагностике патологии ОНП в педиатрической практике [223].

Применение рентгенологического метода имеет строгие ограничения вследствие лучевой нагрузки, что особенно важно в детском возрасте и при динамическом наблюдении за пациентом с целью контроля качества лечения. Кроме того, технически провести рутинную рентгенографию ОНП достаточно сложно, особенно у детей младшего возраста. Трактование рентгенологической картины, в связи с индивидуальными и возрастными анатомическими особенностями строения ОНП в детском возрасте, правильным позиционированием пациента, а также трудностями в интерпретации полученных данных часто вызывает сложности [25, 170]. В международных рекомендациях European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012 года достоверность рентгенологического исследования подвергается сомнению и приоритет отдается компьютерной томографии [140].

Компьютерная томография является «золотым» стандартом в диагностике патологии полости носа и ОНП [73]. Компьютерная томография как более информативный метод, но в то же время дорогой, трудоемкий и сопряженный с высокой лучевой нагрузкой, имеет строгие показания. Как правило, он используется при осложненных синуситах, в сложных диагностических ситуациях и при подготовке больного к оперативному вмешательству [41, 140, 216]. При этом клинические симптомы не всегда коррелируют с результатами компьютерной томографии, иногда утолщение слизистой оболочки и вуализацию ОНП можно увидеть у пациентов, не имеющих жалоб и клинических проявлений со стороны ВДП [67, 84]. В литературе указывается, что у пациентов с БА как при рутинном рентгенологическом, так и при обследовании с применением компьютерной томографии нередко наблюдается утолщение слизистой оболочки ОНП [34, 41, 221, 140, 246].

Альтернативой обзорной рентгенографии является УЗ метод исследования ОНП, и в последние годы этот метод достаточно широко используется в клинической практике для скрининговой диагностики острых синуситов [78, 239]. Впервые возможность исследовать ОНП ультразвуком обнаружил W.D Keidel в 1947 г. [166]. Клинические изучения были начаты в 70-х годах в США,

Германии, Финляндии и продолжают по настоящее время [71].

В литературе приводятся данные о высокой корреляции результатов, получаемых посредством УЗ синусоскопии и радиологических методов диагностики [79, 121, 239]. В работе Z. Pelikan продемонстрировано, что у пациентов с АР после теста с аллергенами исследование ОНП с использованием радиографических методов диагностики и УЗ сканирования дает близкие результаты [208]. В работе В.В. Шиленковой показано, что по сравнению с обзорной рентгенографией УЗИ более информативно при выявлении патологии в ОНП при экссудативных процессах [79]. Двухмерная ультрасонография позволяет визуализировать даже незначительное утолщение слизистой оболочки, толщиной до 0,5 мм, что практически невозможно при нативной рентгенографии [33, 78, 239].

Анализ литературы, посвященной диагностике заболеваний ВДП у детей с респираторной аллергией, выявил наличие лишь единичных научных исследований, связанных с анализом УЗ особенностей состояния ОНП у детей с респираторной аллергией, диагностический потенциал данного метода исследования при ведении этих пациентов в полной мере еще не раскрыт [208].

Патология ВДП может оказывать негативное влияние на течение БА, что требует своевременного объективного мониторингования основных патологических процессов, включая оценку бронхиальной и назальной респираторной функции [92, 158, 186].

«Золотым стандартом» оценки проходимости бронхов является метод спирометрии, которая завоевала прочные практические позиции при ведении пациентов с БА [148, 182]. При определении назальной респираторной функции в качестве «золотого стандарта» рассматривается ПАРМ, являющаяся высокочувствительным методом исследования носового дыхания [28, 56, 82, 120, 123, 202].

Однако, несмотря на очевидную целесообразность в объективной оценке респираторной функции носа у пациентов с БА, до настоящего времени не наблюдается широкого внедрения ПАРМ в клиническую практику при ведении

пациентов с БА и назальными симптомами [158]. Данные методы не включены и в перечень рекомендаций по ведению пациентов с АР [40, 161].

Исследования назальной проходимости с использованием объективных методов оценки у пациентов с БА в настоящее время единичны и свидетельствуют о наличии взаимосвязи респираторной функции ВДП и НДП у пациентов с БА [113, 158]. Имеющиеся в литературе исследования по изучению назальной респираторной функции у детей с БА свидетельствуют о различной степени ее снижения [69, 139, 152, 158, 187, 205]. Однако в данных исследованиях не отражено потенциальное влияние на назальную респираторную функцию, сочетанной и мультиморбидной патологии ВДП [240]. Нами не найдено исследований, в которых была бы проведена объективная оценка влияния сочетанной и мультиморбидной патологии ВДП на параметры назального потока у детей с БА в сравнении с пациентами, не имеющими сочетанной патологии.

Так, например, I. Chen с соавторами проведено исследование респираторной функции носа методом ПАРМ у детей с БА и назальными симптомами, однако из исследуемой когорты были исключены пациенты, имеющие анатомические деформации ВДП [158]. В работе С. Motomura с соавторами было продемонстрировано, что для пациентов с БА характерно снижение носовой проходимости, однако в данном исследовании также не было учтено влияния сочетанной патологии ВДП на показатели респираторной функции носа [205]. В исследовании А. Yukselen с соавторами установлена значительная связь между спирометрическими параметрами и носовой проходимостью у детей с БА. Однако влияние сочетанной патологии ВДП на респираторную функцию носа в этом исследовании также не было учтено [125].

Сохраняется дискуссия об ассоциации назальных симптомов и риноманометрических показателей у пациентов с АР. В исследованиях отечественных и зарубежных ученых продемонстрирована значимая корреляция между клинической оценкой симптомов АР и риноманометрическими параметрами [36, 126, 214]. В тоже время по мнению J. Keeler и S. Most объективные показатели назальной обструкции не всегда коррелируют с

субъективными оценками данного синдрома [165]. Так, например, несколько парадоксальные результаты при обследовании детей и подростков с АР были получены А.І. Mendes с соавторами [179]. Данные авторы не обнаружили корреляции между объективными и субъективными измерениями, когда носовая полость оценивалась как целое, но значительная отрицательная корреляция между этими параметрами была обнаружена, когда каждая ноздря оценивалась индивидуально. Дети с ГГМ, АВНС, прежде всего с девиациями перегородки носа, в исследование не были включены. Похожие результаты были получены в исследованиях С. R. Roithmann с соавторами, не обнаружившими достоверной корреляции между субъективными ощущениями носовой проходимости и общим сопротивлением воздушного потока [86].

Вопросы влияния ГГМ и АВНС на риноманометрические показатели респираторной функции носа в детской популяции, и в частности у пациентов с БА, в литературе недостаточно освещены [1, 252]. Нами найдены преимущественно исследования, выполненные для оценки назальной респираторной функции при хирургическом вмешательстве у пациентов без БА [55, 82, 176]. Следует также отметить, что в исследовании, выполненном J. Ahn и соавторами, установлена высокая ассоциативная связь искривлений носовой перегородки с БА в тех случаях, когда искривление носовой перегородки сопровождалось синдромом хронической назальной обструкции. Однако в данном исследовании оценка назальной обструкции проводилась по результатам анкетирования и эндоскопического обследования носовой полости. Объективная оценка степени назальной обструкции у пациентов с искривлениями носовой перегородки и БА с использованием риноманометрии в данной работе не проводилась, что может приводить к искажению определения влияния данной патологии на течение БА [200]. Все это, несомненно, требует продолжения детальных исследований по изучению влияния АВНС у пациентов с БА на формирование назальной обструкции и течение БА.

Очевидной сложностью интерпретации риноманометрических показателей у детей является потенциальная зависимость данных величин от

возраста и антропометрических параметров ребенка. В настоящее время имеются исследования, характеризующие риноманометрические показатели у детей в отдельных популяциях, однако унифицированные рекомендации по оценке величин ПАРМ у детей до настоящего времени не разработаны [77, 128, 164, 251]. В исследованиях I. Chen с соавторами, J. Julia с соавторами отмечена взаимосвязь результатов ПАРМ с антропометрическими параметрами детей [158, 164]. По мнению I. Chen и соавторов по мере роста ребенка наблюдается увеличение размеров носовой полости, что обеспечивает увеличение назального потока. При этом следует учитывать, что антропометрические данные, включая рост, у детей с БА могут иметь взаимосвязь с тяжестью течения БА [102].

Имеется потребность в определении унифицированных должествующих величин ПАРМ для пациентов детского возраста по аналогии с должествующими параметрами, имеющимися для спирометрии. Однако в настоящее время согласованные должествующие величины показателей ПАРМ с учетом возраста, пола, антропометрических данных и расовой принадлежности пациентов еще не приняты.

Существующий недостаток данных о влиянии коморбидной патологии ВДП на показатели ПАРМ у детей с БА и назальными симптомами является объективным фактором, снижающим достоверность и диагностическую значимость ПАРМ в условиях реальной клинической практики при мониторингировании назальной респираторной функции.

Таким образом, имеющиеся данные не позволяют сделать четкие выводы об информативности и возможностях метода ПАРМ для объективного мониторинга назальной респираторной функции у детей с БА и назальными симптомами в условиях реальной клинической практики.

Аллергическое воспаление, развивающееся в респираторном тракте, представляет собой сложную систему сетевого взаимодействия между эффекторными клетками и их медиаторами, цитокинами и структурными компонентами дыхательных путей, которые и приводят к нарушению дыхания [244]. Использование лабораторных методов диагностики позволяет определить

иммуногенез воспаления в ВДП, что в дальнейшем может влиять на выбор тактики лечения [63, 141]. Среди лабораторных методов в отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с АР включены общий анализ крови, риноцитологическое исследование, кожные тесты с аллергенами, определение общего и специфических Ig E в сыворотке крови, назальные провокационные тесты [40, 56, 60]. Зарубежными авторами наряду с вышеперечисленными методами рекомендуется также исследование содержания IgE в назальном секрете [174, 194, 237].

Наиболее доступным методом в рутинной практике является риноцитологическое исследование. Диагностическим признаком АР в риноцитограммах является повышенное содержание эозинофилов [4, 56, 60, 112]. В то же время отсутствие большого количества эозинофилов в носовом секрете не позволяет достоверно исключить аллергическую природу заболевания, что, по мнению С.В. Рязанцева, снижает диагностическую ценность метода [60]. Кроме того, в последние годы все больше исследований свидетельствуют о гетерогенном характере воспаления слизистой оболочки при аллергических заболеваниях, которое может протекать как аллергенспецифический иммунный ответ с эозинофильной реакцией, так и как нейтрофильное воспаление дыхательных путей [118, 185, 249]. Преобладание того или иного типа воспалительной реакции может отражаться и на результатах риноцитограмм [4, 18, 190]. Так исследовании А. Mierzejewska с соавторами продемонстрировано, что повышенное содержание эозинофилов в риноцитограммах присутствовало лишь у 30 % пациентов с БА и АР [180]. В исследовании J. Nurkić с соавторами, проведенном среди пациентов с сезонным АР, положительный тест на эозинофилию в риноцитограммах был установлен лишь у 38,6% пациентов [238].

В литературе указывается, что цитоморфологическая целостность слизистых оболочек ВДП является важнейшим элементом первой линии защиты организма от воздействия неблагоприятных факторов [5, 61, 146]. Эпителиальные клетки представляют собой первый барьер ВДП и НДП [23, 215,

244]. Ряд исследователей отмечают изменение содержания клеток эпителия в ринопанциграммах при алергопатологии и при воздействии неблагоприятных факторов (пыль, поллютанты) [6, 47, 62]. Однако данный показатель ринопанциграмм у детей с атопической БА ещё недостаточно изучен.

В связи с тем, что не всегда клинические симптомы АР имеют четкую взаимосвязь с результатами объективной диагностики, дополнительным критерием характеристики иммуногенеза воспаления слизистой оболочки носа может рассматриваться содержание NO в выдыхаемом воздухе, который генерируется в верхних и нижних отделах дыхательных путей [9, 38, 117]. Его генерация в ВДП осуществляется преимущественно в ОНП в высоких концентрациях - до 1000 ppb, что позволяет ингибировать размножение патогенов и поддерживать биение ресничек назального эпителия. Физиологические уровни NO непрерывно продуцируются конститутивной NO-синтазой. При экспрессии индуцибельной NO-синтазы в ходе воспаления наблюдается повышение содержания NO в шоковом органе. В ответ на действие проинфламаторных цитокинов NO может выступать в качестве модулятора и эффектора отдельных звеньев воспалительного процесса [155]. «Назальный NO» - оксид азота, эмитируемый в полость носа и носоглотки выше небной занавески.

Известно, что повышение содержания назального NO отмечается при АР, в то же время содержание его при синуситах снижается вследствие нарушения сообщения между полостью носа и ОНП, и, следовательно, затруднении поступления высоких концентраций NO из ОНП в полость носа [9, 188, 197, 198, 241]. Изучение содержания NO широко применяется с целью дифференциальной диагностики, однако работ, отражающих взаимосвязь данного показателя и степени выраженности симптомов АР, в доступной нам литературе не найдено.

Одним из основных цитокинов, дисрегуляция секреции которого является ключевой в развитии алергических реакций, является IL4 [76, 171]. Он индуцирует дифференциацию клеток Th2 типа с увеличением экспрессии их цитокинов. В литературе встречаются противоречивые данные о содержании IL4 в носовом секрете у детей с алергопатологией респираторного тракта. Так в

работе R. Baumann с соавторами установлено снижение содержания IL4 в носовом секрете у детей с аллергией, по сравнению с детьми без аллергии [122]. В исследовании K. König с соавторами было отмечено снижение содержания IL4 у пациентов с круглогодичным АР по сравнению с пациентами с сезонным АР и контролем, а у пациентов с сезонным АР значения IL4 были такими же, как и у здоровых. Однако в исследовании не было проведено учета периода АР [129]. Исследования, проведенные с учетом периода АР, демонстрируют, что IL4 имеет более высокие значения в период обострения АР, по сравнению с периодом ремиссии [68, 177]. В работе Е.В. Просековой с соавторами также отмечено, что у детей с БА и АР были в целом более высокие значения IL4, чем у детей без БА, однако период АР при сочетании его с астмой не был учтен [68].

Действие IL4 направлено на активацию синтеза IgE, играющего решающую роль в развитии Th2опосредованных аллергических реакций [156, 218]. Иммуноглобулины класса E продуцируются преимущественно плазматическими клетками, локализующимися в слизистых оболочках. У больных с аллергическими заболеваниями имеет место генетически детерминированное повышение синтеза IgE, активная антигенная стимуляция аллергенами приводит к нарастанию его содержания в сыворотке крови и шоковых органах [145, 129, 227]. Установленная идентичность сывороточного и секреторного IgE подтверждает концепцию о синтезе IgE местными лимфоидными элементами [75]. Исследования отечественных и зарубежных ученых демонстрируют взаимосвязь экспрессии симптомов АР с содержанием в назальном секрете IgE [65, 172, 177]. В публикациях последних лет подчеркивается диагностическая значимость содержания секреторного IgE у детей с аллергопатологией [58, 237]. В носовом секрете при АР имеется повышение IgE и данный показатель более информативен у детей, чем у взрослых [42, 174].

Определение содержания потенциальных биомаркеров аллергического воспаления IL4 и IgE в носовом секрете – не инвазивный метод, позволяющий определить иммуногенез респираторного воспаления, что в дальнейшем может

быть использовано для оптимизации терапии, направленной на достижение контроля БА. Исследования, направленные на изучение характера иммунного реагирования слизистой оболочки полости носа у детей с atopической БА единичны, что диктует необходимость дальнейших исследований [68].

Предполагается, что температура в дыхательных путях также может быть маркером фенотипов воспаления и ремоделирования слизистой оболочки у пациентов с аллергическими и иными воспалительными заболеваниями дыхательных путей, однако до настоящего времени изучению данных вопросов посвящены лишь единичные исследования [69, 195]. При этом результаты исследований назальной термометрии противоречивы даже при изучении когорты здоровых лиц [52, 127].

В настоящее время для измерения температуры используются контактные и бесконтактные методы термометрии. При проведении контактной термометрии измерение температуры слизистой оболочки полости носа проводится посредством прямого наложения температурного датчика на слизистую оболочку. Так в работе Ж.Н. Терентьевой изучение калориферной функции носа контактным методом не выявило температурных особенностей слизистой оболочки у детей с БА [69]. Однако, по мнению R. Bailey и соавторов, такие датчики раздражают слизистую носа, влияя на корреляцию между оценками назальной проходимости и температурой слизистой оболочки. В будущих исследованиях данные авторы отдают приоритет использованию бесконтактных датчиков температуры для предотвращения раздражения слизистой оболочки [127].

Наиболее доступным методом бесконтактной термометрии является инфракрасная термометрия. Исследования назальной температуры демонстрируют повышение температуры слизистой оболочки носа при острых инфекционных процессах и зависимость назальной температуры от степени носовой проходимости [90,196]. Работ по изучению температурных особенностей слизистой оболочки носа бесконтактным методом у детей с БА в доступной нам литературе не найдено.

Данные литературных источников отмечают высокую диагностическая значимость вышеперечисленных методов диагностики, не принимая во внимание степень выраженности аллергического воспаления и наличие сочетанной патологии респираторного тракта у детей с БА [37, 197, 220].

Таким образом, при анализе данных литературы выявлено отсутствие научных исследований, связанных с комплексной клинической, функциональной и лабораторно-инструментальной оценкой состояния ВДП у детей с atopической БА.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, пациенты и верификация диагнозов

Работа выполнена в период с 2012 по 2017 гг. на кафедре болезней уха, горла и носа (зав. кафедрой – д.м.н. А.В. Шахов) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н. Н.Н. Карякин), на клинической базе в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Детская городская клиническая больница № 1 Приокского района г. Нижнего Новгорода» (главный врач – Гурьева Е.В.).

2.1.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования – наблюдационное когортное проспективное исследование. Работа проводилась в 3 этапа.

Первый этап включал изучение видеоэндоскопических особенностей состояния ВДП, оценку респираторной функции ВДП методом ПАРМ, УЗИ ОНП, исследование назальной температуры у детей, госпитализированных в ГБУЗ НО «ДГКБ №1» в период с 2012 по 2017 гг.

Второй этап включал изучение корреляционной взаимосвязи тестов, характеризующих состояние ВДП (TNSS и SNOT-20) и тестов, отражающих уровень контроля БА (АСQ-5). Были сформированы 2 группы пациентов. В первую группу вошли пациенты с atopической БА и АР, во вторую группы дети с atopической БА, имеющие кроме АР назальные обструктивные заболевания в виде ГГМ и АВНС. Дети госпитализировались для стационарного лечения в педиатрическое отделение ГБУЗ НО «ДГКБ №1» (зав. отделением И.Ф. Воеводкина) в связи с обострением БА или в плановом порядке. Были проанализированы данные анкетирования 82 детей с различным уровнем контроля БА.

Третий этап включал изучение иммуногенеза воспаления слизистой оболочки носа в разные периоды АР. Для этого 41 пациенту с atopической БА была проведена иммунологическая диагностика с определением содержания IL4, у 29 детей - общего IgE в назальном секрете и у 40 пациентов было изучено содержание NO в выдыхаемом назальном воздухе.

Критерии включения: диагноз БА, поставленный в соответствии с имеющимися международными и национальными согласительными документами, наличие у пациентов назальных или синоназальных жалоб и симптомов.

Критерии исключения – наличие острых инфекционных заболеваний и повышение температуры, диабет, аутоиммунные расстройства, первичные иммунодефициты, онкологические заболевания.

2.1.2 Пациенты

Проведен анализ результатов обследования 358 пациентов с atopической БА с различным уровнем контроля, имевших назальные или синоназальные жалобы и симптомы в возрасте от 3 до 17 лет. Средний возраст детей составил 9,91 (9,47; 10,35) лет. В Таблице 1 и Таблице 2 представлено распределение больных по возрасту и полу.

Таблица 1 – Гендерное распределение пациентов

Пол	Число пациентов, абс. (%)	
	Дети с atopической БА	Группа сравнения
Девочки	115 (32,1)	53 (49,1)
Мальчики	192 (67,9)	55 (50,9)
Всего	358	108

Таблица 2 – Возрастное распределение больных

Возраст	Число пациентов, абс. (%)	
	Дети с atopической БА	Группа сравнения
2-6 лет	99 (23,2)	34 (31,5)
7-11 лет	114 (27,1)	39 (36,1)
12-14 лет	83 (31,8)	20 (18,5)
15-17 лет	62 (17,9)	15 (13,9)

Выделены следующие возрастные группы детей с БА: дошкольный возраст (от 3 до 6 лет) — 99 детей, младший школьный возраст (от 7 до 11 лет) — 114 детей, старший школьный возраст (от 12 до 14 лет) — 83 пациента, подростковый возраст (от 15 до 17 лет) — 62 пациента. Контрольную группу составили 108 детей, не имеющих БА, сопоставимых по возрасту и полу: дошкольный возраст — 34 ребенка, младший школьный возраст — 39 детей, старший школьный возраст — 20 и подростковый возраст — 15. Средний возраст детей контрольной группы составил $9,3 \pm 4,3$ лет.

2.1.3. Критерии диагнозов

Бронхиальная астма. Диагноз БА, оценка тяжести течения и степени контроля заболевания устанавливались в соответствии с имеющимися международными и национальными согласительными документами [148].

Аллергический ринит. Диагностика аллергического ринита проводилась в соответствии с согласительным документом ARIA и рекомендациями международного консенсуса ICAR: AR (The International Consensus statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis) [161, 231]. Клиническими критериями АР являлись ринорея, назальная обструкция, чихание, зуд в полости носа, положительные результаты аллергологического обследования.

Патология ВДП. При оценке патологии ВДП верификацию диагнозов проводили с учетом Международной классификации болезней IX пересмотра (МКБ-X) [248].

Диагностика патологии носа и ОНП проводилась в соответствии с имеющимися международными рекомендациями Международного консенсуса по диагностике и лечению ринита [160, 161]. Международного консенсуса ICAR: RS [162], Европейского руководства по риносинуситу и полипам носа EPOS – 2012 [140]. Степень гипертрофии лимфоэпителиального кольца глотки оценивалась по международным шкалам системы классификации эндоскопического исследования [53, 206].

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-anamнестический метод и объективное исследование

С целью выяснения анамнеза жизни и заболевания осуществлялся расспрос родителей, ближайших родственников и законных представителей ребенка, проводился анализ медицинской документации с результатами обследования детей в других медицинских учреждениях, амбулаторные карты пациентов. При сборе генеалогического анамнеза уточнялись заболевания родственников первой и второй линии родства. Проводился учет фоновых и сопутствующих заболеваний, экология пребывания ребенка.

Объективное исследование пациентов проводилось по стандартной схеме и включало общепринятые методы обследования: осмотр, пальпацию, аускультацию, перкуссию. Наблюдавшиеся дети консультировались специалистами: аллергологом-иммунологом, оториноларингологом, по показаниям -окулистом, инфекционистом.

2.2.2. Анкетирование

Все пациенты получали общеклиническое обследование с количественной оценкой уровня контроля БА с использованием теста ACQ-5. Данный тест включал в себя 5 вопросов, отражающих ключевые клинические параметры контроля БА, каждый из которых оценивался по 6-балльной шкале от 0 баллов (отсутствие симптома) до 5 баллов (максимальная выраженность симптома), результаты суммировались и делились на количество вопросов, оценка проводилась глубиной 1 неделю. Значения теста от 0 до 0,75 свидетельствовали о достигнутом контроле БА, от 0,75 о 1,5 – о частичном уровне контроля болезни,

от 1,5 баллов и выше – об отсутствии контроля заболевания. Результаты тестов были сопоставлены с клинической оценкой контроля опытным врачом-аллергологом в соответствии с критериями контроля, изложенными в GINA.

Субъективная оценка синоназальных и назальных симптомов проводилась с использованием валидизированных опросников SNOT-20 и TNSS.

Sino-Nasal Outcome Test-20 -тест определяющий качество жизни у пациентов с риносинуситом и дающий оценку синоназальных симптомов. Опросник теста SNOT-20 включал в себя 20 вопросов, каждый из которых оценивался по 6-балльной шкале от 0 до 5 баллов, Таблица 3.

Вопросы объединялись в блоки, оценивающие наиболее важные синдромальные характеристики, определяющие качество жизни пациентов с риносинуситом: ринологический, отражающий экспрессию жалоб, связанных с ринитом, отофациальный – отражающий выраженность симптомов, указывающих на вовлечение в процесс среднего уха и/или наличие лицевой боли, ассоциированной с ОНП, влияние на качество сна – отражают влияние синоназальных симптомов на качество сна, комплекс психо - астенических, вегетативных симптомов [137, 209].

Total Nasal Symptom Score - шкала для оценки симптомов ринита, включающая в себя пять вопросов (выраженность ринореи, чихания, зуда, назальной обструкции). Каждый симптом оценивался по 4-х - балльной шкале от 0 баллов (отсутствие симптома) до 4-х баллов (максимальная выраженность симптома) с последующим определением общей суммы баллов.

Таблица 3 – Опросник теста SNOT-20

SNOT – 20 Симптом	Выраженность (от 0 до 5)	Наиболее важные пункты (выделить 5 основных)
Потребность отсморкаться		
Чихание		
Насморк (жидкие выделения)		
Кашель		
Постназальное стекание		
Мутные густые выделения из носа		
Заложенность ушей		
Головокружение		
Боль в ушах		
Лицевая боль		
Трудности с засыпанием		
Ночные пробуждения		
Ощущение не высыпания		
Усталость при пробуждении		
Утомляемость		
Снижение работоспособности		
Снижение концентрации внимания		
Повышенная раздражительность/беспокойство		
Грусть		
Смущение		

2.2.3. Лабораторно-инструментальные исследования

Общеклинические лабораторные анализы проводились в соответствии с нозологическими стандартами и включали общий клинический и биохимический анализы, обследование на атипичные инфекции.

Всем детям с атопической БА проводились аллергологические исследования, включавшие определение в сыворотке крови концентрации общего IgE и по показаниям специфических IgE, кожные тесты.

Стандартное *исследование ЛОР органов* включало: отоскопию, переднюю и заднюю риноскопию, фарингоскопию, непрямую ларингоскопию. Всем детям проводилось видеоэндоскопическое обследование ВДП с применением

видеоэндоскопической техники. Применялись жесткие риноскопы «Karl Storz» (Германия) с углом зрения 0° и 30° диаметром 2,7 мм, фиброназофаринголарингоскоп «Atmos» (Германия) с наружным диаметром 3,2 мм, ларингоскоп 90°, видеокамера «Atmos» (Германия). Производилась видеозапись изображения, которое затем выводилось в режиме «стоп-кадр» на экран монитора.

Видеориноэндоскопическое обследование проводилось после инстилляции 2% раствора лидокаина на слизистую оболочку полости носа и аппликационной анестезии с применением 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и 10% лидокаина. При этом оценивалось состояние носового клапана, состояние слизистой оболочки носовой полости, характер и количество отделяемого в носовых ходах. Также проводилась оценка состояния носовой перегородки, носовых раковин, у детей старшего возраста - доступной для осмотра части латерального синуса, буллы, полулунной щели, крючковидного отростка, соотношения переднего конца средней носовой раковины и бугра перегородки носа. При осмотре носоглотки, оценивалась степень ГГМ, наличие воспалительной реакции ткани ГМ, характер и количество секрета на поверхности ГМ. Также проводилась оценка трубных миндалин, зоны устьев слуховых труб и состояния слизистой оболочки глотки и гортани.

Обработка и архивирование результатов видеоэндоскопического обследования осуществлялась на персональном компьютере (процессор Intel Pentium G3250, монитор 19'') в графическом редакторе Adobe Photoshop. Использовались компакт-диски CD-R и CD-RW 700MB, принтер HP Color LaserJet CP1215. Программное обеспечение: мастер презентаций Microsoft Power Point, текстовый редактор Microsoft Word, программа записи на компакт-диск Nero.

Ультразвуковое исследование околоносовых пазух.

С целью оценки состояния ОНП выполнено УЗИ пазух носа методом В-сканирования. Исследование осуществляли мультичастотными линейными датчиками с длиной рабочей поверхности 37 мм на УЗ установках Acuson Antares

(«Simens», Германия) в частотных режимах 7,27, 8 и 10 МГц. Обследование ОНП проводили в положении больного «сидя» лицом к врачу без откидывания подголовника. Зона исследования – лобные, решетчатые и верхнечелюстные пазухи. Исследование проводилось в двух взаимно перпендикулярных проекциях: сагиттальной и горизонтальной. Нахождение нижней стенки орбиты, являющейся верхней стенкой синуса, служило ориентиром при поиске самой пазухи. Датчик перемещали медиально и латерально для осмотра соответствующих боковых стенок пазухи. Вторым этапом для получения горизонтальных срезов датчик перемещали параллельно нижнему краю орбиты сверху вниз, при этом учитывали, что расстояние до задней стенки верхнечелюстной пазухи уменьшается при движении от дна орбиты до альвеолярного отростка. Для осмотра лобной пазухи сканирование начинали в горизонтальной плоскости из области переносицы, затем получали сагиттальные срезы. При исследовании клеток решетчатого лабиринта использовали косую проекцию.

В протокол УЗ-исследования входило:

- оценка состояния слизистой оболочки ОНП, включая толщину, эхоструктуру, эхогенность;
- наличие структурных изменений в пазухах;
- наличие в полости пазухи патологических включений, гиперэхогенных, анэхогенных образований.

При двухмерном сканировании воздушной пазухи в результате отражения УЗ сигнала на границе двух сред «воздух-ткань-воздух» визуализировались: отек, гиперпластические изменения слизистой оболочки, секрет внутри синуса. Полученные изображения характеризовались различной эхогенностью.

Отек слизистой оболочки определялся как область сниженной эхогенности, имеющей неоднородную структуру. Свободный секрет внутри синуса определялся в виде гиперэхогенных включений мозаичной структуры различной формы, горизонтальной или эллипсоидной. Киста верхнечелюстной пазухи визуализировалась как анэхогенное образование округлой формы с

четкими контурами. Затемнение Эхо-сигнала по краю кисты давало эффект дистального усиления. Полипы при двухмерном сканировании определялись как анэхогенные образования неправильной формы, чаще овальной, с четкими контурами, исходящие из слизистой оболочки пазухи, не имеющие жидкостного содержимого. В воздушной верхнечелюстной пазухе определялась только передняя стенка синуса, задняя стенка пазухи не визуализировалась, костная ткань определялась в виде гиперэхогенного компонента.

В связи с возрастными различиями в сроках формирования лобных пазух, индивидуальными особенностями строения решетчатого лабиринта, мы провели анализ состояния максиллярных синусов методом УЗ сканирования.

УЗ исследования выполнены специалистом по УЗ диагностике многопрофильной клиники «Александрия», ООО «РОСТ-Медицина» к.м.н. Н.В. Ремизовой.

Оценка респираторной функции носа.

Респираторная функция носа оценивалась методом ПАРМ с использованием компьютерного риноманометра Rhino 31 (Atmos, Германия) в соответствии с имеющимися рекомендациями [123].

Компьютерная программа позволяла получить параметры объема респираторного потока, проходящего через правую и левую половины носа, суммарный объемный поток (СОП), величину сопротивления носовых структур для правой и левой половины носа и суммарное носовое сопротивление. Носовое сопротивление автоматически рассчитывалось при давлении 75, 150 и 300 Па/см³/с. Между значениями СОП и суммарным носовым сопротивлением имеется сильная корреляционная связь, $R=0,98$. Корреляционные взаимосвязи между значениями СОП и суммарным носовым сопротивлением отражены ниже на Рисунке 1.

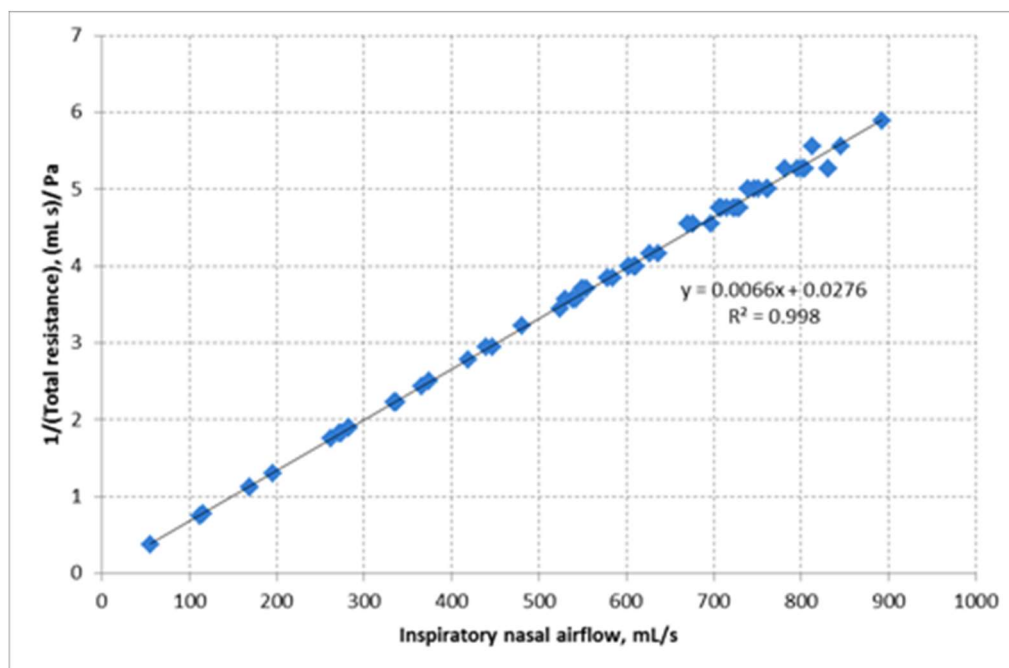


Рисунок 1 – Корреляционные взаимосвязи между значениями СОП и СНС риноманометрических исследований.

В связи с этим в последующем изложении результатов мы приводим только значения СОП.

Исследование проводили в положении сидя, одну ноздрю пациента полностью obturировали специальным поролоновым валиком и просили пациента спокойно и равномерно дышать с закрытым ртом через силиконовую маску. Результаты измерения отображались в режиме реального времени в виде ринограммы, а после завершения измерения — в виде диаграммы и сохранялись в памяти компьютера. Оценка степени назальной обструкции проводилась в соответствии со следующими показателями СОП: нет носовой обструкции (> 800 см³/с), легкая носовая обструкция (500-800 см³/с), средняя степень носовой обструкции (300–500 см³/с), тяжелая носовая обструкция (100–300 см³/с) и полная носовая обструкция (< 100 см³/с).

Исследование функций внешнего дыхания.

Спирографические исследования выполнены с использованием спирометра MasterScreen Pneumo (Jaeger, Германия) в соответствии с

имеющимися международными рекомендациями [229]. Оценивали форсированную жизненную емкость (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) и соотношение ОФВ1/ ФЖЕЛ, данные фиксировали как в абсолютных значениях показателей, так и в относительных единицах (сравнение с должностными величинами, определенными с учетом возраста, пола, роста детей и их этнической принадлежности).

Оценка эндоназальной температуры.

Температуру слизистой оболочки носа оценивали с помощью инфракрасного электронного термометра WF-1000 (B.Well, Англия). Измерения проводились через 10 мин после отдыха в сидячем положении. Пациентам предлагалось продолжать свободное носовое дыхание во время получения данных (10 с). Температуру и относительную влажность окружающей среды поддерживали в стабильном состоянии ($23 \pm 1^\circ\text{C}$ и 40–50%). Определение эндоназальной температуры проводили путем помещения инфракрасного датчика в преддверие носа с ориентацией его на передний конец нижней носовой раковины, измерения выполняли строго в фазе выдоха, повторяли три раза в каждой половине носа, среднее значение показателей использовали для статистического анализа. Температуру тела измеряли в слуховом проходе с использованием того же термометра.

Физической основой метода ИК- термометрии является регистрация мощности ИК- излучения в определенном диапазоне длин волн. Мощность, излучаемая с единицы поверхности тела во всех диапазонах длин волн, связана с температурой тела законом Стефана–Больцмана: $P = \alpha \sigma T^4$.

Здесь P — мощность излучения во всем диапазоне длин волн с единицы поверхности, T — абсолютная температура, σ — постоянная Стефана–Больцмана, α — поглощательная способность тела. Если поглощательная способность не зависит от длины волны и $\alpha=1$, тело называется абсолютно черным, при $0 < \alpha < 1$ тело называется серым. Большинству тканей организма в дальней ИК-области близки свойства серого тела с коэффициентом $\alpha \approx 0,95$. Регистрация мощности излучения может быть произведена различными

способами, но в настоящее время наиболее распространено использование полупроводниковых сенсоров, регистрируемым сигналом которых является ток, протекающий через устройство. Такая схема определения температуры называется бесконтактной радиационной ИК-термометрией. Ее достоинства — неинвазивность, быстрота, простота использования, низкая стоимость. Данный метод имеет несколько особенностей, о которых следует помнить при проведении измерений. Во-первых, поглощательная способность различных тканей организма не одинакова и может изменяться с изменением его состояния. Во-вторых, результаты измерения обычно чувствительны к температуре окружающей среды, поскольку фоновое ИК-излучение увеличивает сигнал сенсора. В-третьих, сенсор регистрирует излучение не с единичной площадки, а из конической области перед собой и, таким образом, размер излучаемой области зависит от расстояния от ткани до сенсора. Более того, на большом расстоянии прибор может регистрировать излучение не только от исследуемой ткани, но и от окружающей области. Таким образом, при проведении измерений необходимо учитывать, что прямое сравнение результатов измерения имеет смысл только для тканей сходной природы при сходных методиках измерения, и соблюдать следующие правила: при измерениях необходимо поддерживать одинаковую температуру окружающей среды, если в приборе не предусмотрены специальные схемы компенсации; измерения необходимо выполнять на одинаковом расстоянии сенсора от ткани, причем это расстояние должно обеспечивать совпадение измеряемой площадки («пятна измерения») с исследуемым участком и не захватывать соседние области.

Цитологическое исследование носового секрета проводилось на иммерсионном бинокулярном микроскопе «ЛОМО МИКМЕД-1». Мазки были взяты на предметные стекла, окрашивание проводили по Романовскому - Гимза. Данный метод не является трудоемким, не требует специального оборудования и дорогостоящих реактивов. В полученных препаратах нами проводилось определение количества форменных элементов, слизи и эпителиоцитов.

Исследование содержания оксида азота.

Исследование содержания NO в выдыхаемом назальном воздухе, являющимся ранним биомаркером аллергического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, проводилось путем регистрации в выдыхаемом воздухе NO полупроводниковыми химическими сенсорами (Федеральное государственное унитарное предприятие «Российский Федеральный Ядерный Центр Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной физики» - ФГУП "РФЯЦ - ВНИИЭФ", директор В.Е. Костюков, г. Саров).

Сбор назального выдыхаемого воздуха для последующего определения содержания в нем NO производился в специальные мешки-коллекторы, не сорбирующие NO. Одновременно с определением концентрации NO проводился мониторинг температуры, влажности и концентрации O₂. Предел обнаружения NO составлял 5-10 ppb, диапазон измеряемых концентраций составлял – от 5 до 1000 ppb. Калибровка прибора проводилась не реже 1 раза в день. Методика калибровки включала определение нулевого уровня в искусственном воздухе без добавления NO с калибровочными смесями NO и воздуха. Отбор проб воздуха для последующего определения содержания в нем NO проводился в режиме спонтанного дыхания. Пациент в положении сидя производил спонтанный вдох атмосферного воздуха ртом через специальный загубник, присоединённый к фильтру NO/NO₂ (Ionics Instruments, AFL 14010-01), что позволяло устранить примесь атмосферных оксидов азота во вдыхаемом воздухе. Выдох осуществлялся через назальные резиновые канюли, присоединенные к мешку-коллектору и снабженные системой пневматической подкачки для obturации носовых ходов. Перед мешком-коллектором воздух проходил через цифровой расходомер (модель TSEC), что позволяло определять скорость потока и точно дозировать объем отбираемой пробы. Данные расходомера поступали на вход компьютера, и выводились на экран в графическом виде, что позволяло реализовать обратную связь (принцип “biofeedback”) и стандартизировать дыхательный маневр исследуемого.

Определение медиаторов и цитокинов в назальном секрете

Для сбора носового секрета и последующего определения содержания в нем общего IgE и IL4 были использованы ватные тупферы с заранее определенной массой (весы – ВК-600, ЗАО «МАССА-К»). Данные тупферы на 30 секунд помещали под среднюю носовую раковину каждой половины носа. Затем тупфер с сорбированным назальным секретом повторно взвешивали, определяли полученную массу секрета, и вносили в пробирку с тупфером 1,0 мл физиологического раствора. Пробирку помещали в шейкер на 10 мин и далее центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 мин для осаждения клеточных элементов и ватного тупфера. Хранение отобранной надосадочной жидкости проводили при температуре -70°C не более двух недель.

Определение содержания общего IgE и IL4 в назальном секрете проводили иммуноферментным методом (Автоматический иммуноферментный анализатор ALISEI Quality system (Италия), тест-системы Вектор-Бест (Россия)). Исследования выполнены врачом Е.В. Большой в клинической лаборатории ГБУЗ НО «ДГКБ № 1».

Содержание Ил-4 представлено в виде пг/мг назального секрета, IgE в виде Ме/мг назального секрета.

2.3. Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ *Statgraphics Centurion*, v.9. Данные представлены в виде Ме (Q1; Q2), где Ме – медиана, (Q1; Q2) – 95% доверительный интервал, а также в виде $M \pm m$, где М – среднее значение, m – среднеквадратичное отклонение. Категориальные переменные были проанализированы с помощью критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, соответственно. Непрерывные переменные сравнивались между 2 группами с использованием критериев *t*-Стьюдента и теста Вилкоксона (W), между 3 и более группами с использованием тестов ANOVA или теста Крускала–Уоллиса (KWT). Корреляции между двумя множествами оценивали с использованием коэффициента корреляции Спирмана. Статистически значимым считали значения $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 СОСТОЯНИЕ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Своевременное выявление патологии ВДП у детей с БА позволяет выбрать рациональную тактику лечения и способствует достижению контроля над течением БА. Одной из задач нашего исследования было дать комплексную оценку состояния ВДП у детей с atopической БА. Для этого, на основе инструментальных, лабораторных и клинико-функциональных параметров было проведено изучение состояния ВДП у детей с atopической БА.

В ходе исследования у всех детей с БА были выявлены различные варианты патологии ВДП, при этом отмечено явное преобладание изменений со стороны носовой полости. Среди них: АР и/или АРС (персистирующий и интермиттирующий), АВНС (искривление носовой перегородки, аномалии структур остеомеатального комплекса), атрофический и гипертрофический ринит, неспецифический инфекционный ринит, гипертрофия лимфоидного кольца глотки, хронический тонзиллит, фарингит, ларингит.

3.1.1 Аллергический ринит

У всех обследованных детей с atopической БА был диагностирован АР различной степени тяжести, как в стадии ремиссии, так и в стадии обострения.

В зависимости от особенностей клинического течения, с учетом длительности сохранения симптомов и качества жизни пациентов выделяли интермиттирующее и персистирующее течение АР.

Интермиттирующее течение АР имело место у 57 (15,9%) пациентов, персистирующее у 301 (84,1%) ребенка с atopической БА. При этом у 36 (10%) детей имел место АР легкого течения, у 257 (71,8%) пациентов с БА был диагностирован АР средней степени тяжести, и у 65 (18%) детей имело место тяжелое течение АР.

У большинства пациентов с БА и АР – 292 (81,6%) ребенка, слизистая оболочка носовых раковин имела бледный цвет с мраморным или цианотичным

оттенком, при этом отклонения от физиологической окраски слизистой оболочки были присущи не только в стадии обострения, но и в стадии ремиссии аллергического процесса. У 66 (18,4%) пациентов в стадии обострения АР отмечалась гиперемия, отечность слизистой оболочки, наиболее характерная для острых инфекционных ринитов, Рисунок 2.

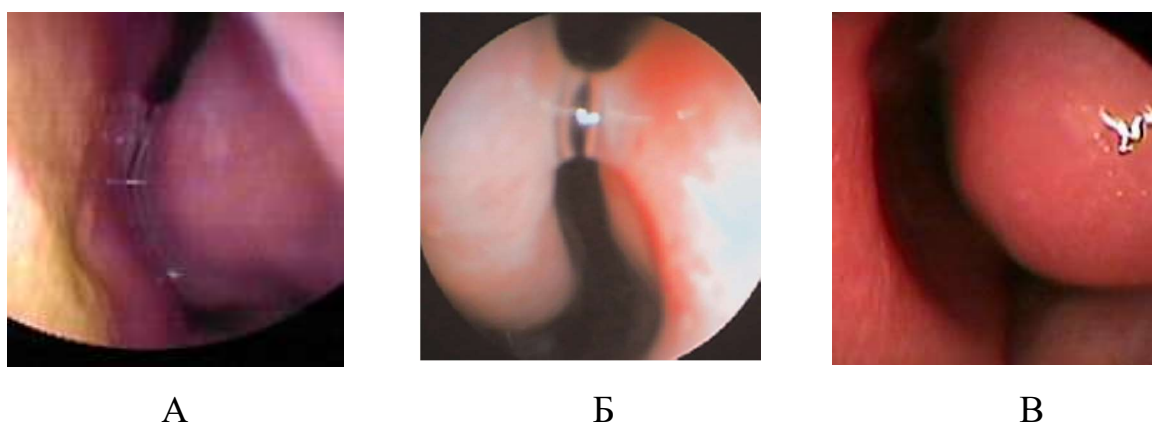


Рисунок 2 - Фрагменты риновидеоскопии

На фото эндоскопии пациента Л.Т., 9 лет (А) вид полости носа слева; слизистая оболочка отечная с цианотичным оттенком, в общем носовом ходу визуализируется слизисто-серозное отделяемое. На фото эндоскопии пациента К.С. 6 лет (Б) вид полости носа справа; слизистая оболочка отечная, бледная с мраморным оттенком, в общем носовом ходу визуализируется серозное отделяемое. На фото эндоскопии пациента Б.А., 8 лет (В) вид полости носа слева; слизистая оболочка отечная, гиперемирована.

В группе сравнения АР был выявлен у 12 детей (11,1%). В контрольной группе также преобладало персистирующее течение АР - 8 (66,7%) детей. Интермиттирующее течение АР было установлено у 4 (33,3%) пациентов контрольной группы.

В целом АР диагностировался у детей с БА достоверно чаще чем у детей контрольной группы; $p < 0,0001$.

3.1.2 Коморбидность аллергического ринита с иными вариантами патологии верхних дыхательных путей

АР, как монопатология ВДП, был установлен у 42 (11,7,5%) детей с БА. У остальных детей с atopической БА детальное исследование состояния ВДП с

применением видеоэндоскопии позволило установить сочетанный и мультиморбидный характер патологии ВДП.

В группе сравнения сочетанную патологию ЛОР органов диагностировали достоверно реже, чем у детей с atopической БА, $p < 0,0001$. Патология ВДП у детей с atopической БА и в контрольной группе отражена ниже в Таблице 4.

Таблица 4 – Структура патологии верхних дыхательных путей у детей с atopической бронхиальной астмой.

Диагноз	Число пациентов, абс. (%)	
	Бронхиальная астма, n=358	Контрольная группа, n=108
Аллергический ринит	358 (100)	12 (11)
Гипертрофия глоточной миндалины	219 (61,2)	30 (27,8)
Аномалии развития внутриносовых структур	179 (50,0)	11 (10,2)
Неспецифический инфекционный ринит	52 (14,5)	3 (2,7)
Гипертрофический ринит	33 (9,2)	0 (0)
Гипертрофия небных миндалин	58 (16,2)	4 (3,7)
Хронический компенсированный тонзиллит	40 (11,2)	5 (4, 6)
Хронический фарингит	3 (0,8)	1 (0, 9)
Хронический ларингит	9 (2,5)	0 (0)

3.1.3 Патология лимфоэпителиального кольца глотки и гортани.

Наиболее распространенной коморбидной патологией ВДП у детей с atopической БА в ходе нашего исследования была патология лимфоэпителиального кольца глотки. Патология ГМ при проведении видеориноэндоскопии выявлена у 219 (61,2%) пациентов с БА, что, очевидно, могло служить дополнительной причиной нарушения носового дыхания.

По данным видеориноэндоскопического обследования ГМ II степени (ГМ закрывала просвет хоан не менее, чем на $1/2$) была выявлена у 128 (35,8%) детей с БА, Рисунок 3.

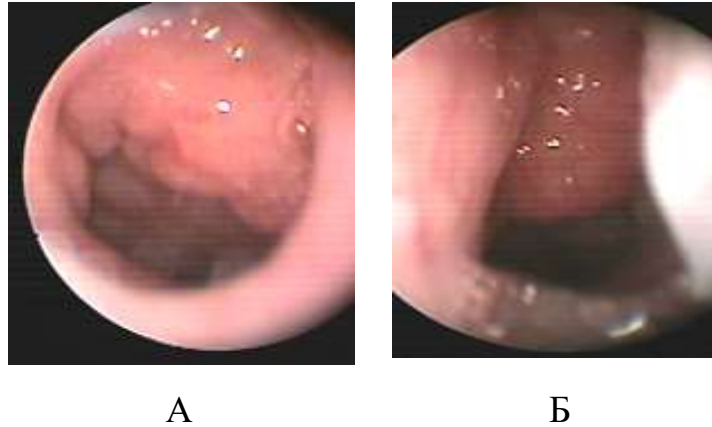


Рисунок 3 - Фрагменты видеориноэндоскопии пациента П. М. 4 ,4 лет.

На фото эндоскопии вид хоаны справа (А) и слева (Б); лимфоидная ткань носоглоточной миндалины закрывает на $1/2$ просвет хоаны справа (А), глоточная миндалина отечная, на поверхности – скудное серозное отделяемое; просвет хоаны слева (Б) обтурирован глоточной миндалиной, чуть более чем на $1/2$.

Аденоидные вегетации III степени наблюдались у 91(25,4%) пациентов. В данной группе лимфоидная ткань ГМ закрывала просвет хоан на $2/3$ и более (Рисунок 4).

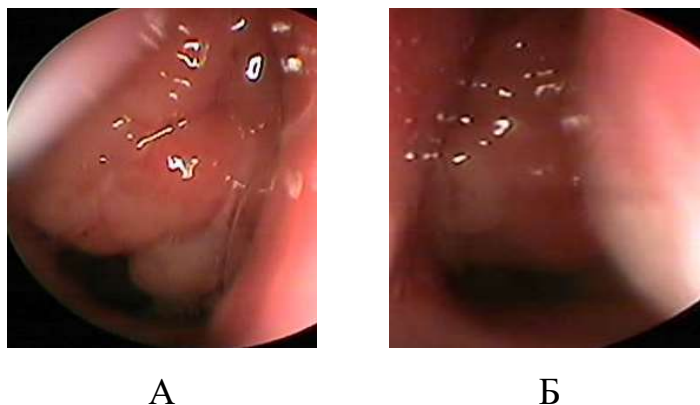


Рисунок 4 - Фрагменты видеориноэндоскопии пациентки К.Я., 12 лет.

На фото эндоскопии вид хоаны справа (А) и слева (Б); лимфоидная ткань носоглоточной миндалины закрывает на $2/3$ просвет хоан.

Поскольку распространенность адено tonsиллярной гипертрофии имеет возрастные закономерности, проведен анализ частоты встречаемости ГГМ у детей с БА различных возрастных групп. Статистические данные о состоянии ГМ у детей с atopической БА различных возрастных групп представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Состояние глоточной миндалины у детей с atopической бронхиальной астмой различных возрастных групп.

Возраст (возрастная группа)	Число пациентов, абс. (%)		
	Степень гипертрофии глоточной миндалины		
	0-1 степени	2 степени	3 степени
Дошкольный, (n=99)	13 (13,1)	39 (39,4)	47 (47,5)
Младший школьный, (n=114)	30 (26,3)	52 (45,6)	32 (28,1)
Старший школьный, (n=83)	44 (53,0)	28 (33,7)	11 (13,3)
Подростковый, (n=62)	52 (83,9)	9 (14,5)	1 (1,6)
Всего, (n=358)	139 (38,8)	128 (35,8)	91 (25,4)
Статистика	$\chi^2=123,4$, $p < 0,0001$		

У пациентов дошкольного возраста (n=99) эндоскопическое исследование носа и носоглотки проводилось преимущественно с использованием гибкой оптики. ГГМ в этой группе была диагностирована у 86 (86,9%) детей, из них у 47(47,5%) имела место ГГМ третьей степени.

У детей младшего школьного возраста (n=114) ГГМ была установлена у 84 (73,7%) пациентов, у 32 (28,1%) была выявлена ГГМ третьей степени. Среди детей с БА старшей возрастной группы (n=83) ГГМ имела место у 39 (47%) пациентов, у 11 (13,3%) из них была выявлена ГГМ третьей степени, Рисунок 5.

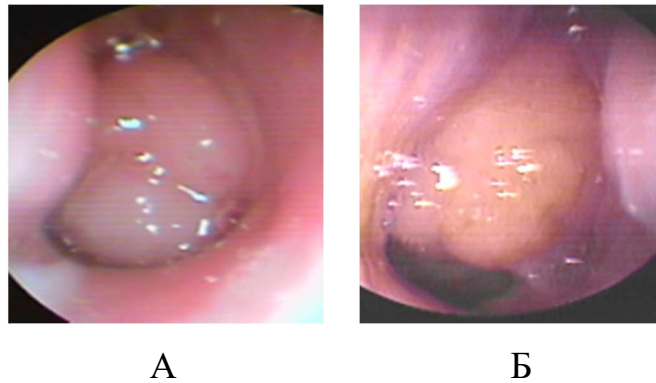


Рисунок 5 - Фрагменты видеориноэндоскопии пациента К.В. 7 лет (А) и пациента Н.А., 12 лет (Б).

На фото эндоскопии (А) вид просвета хоаны справа; лимфоидная ткань носоглоточной миндалины практически полностью обтурирует просвет хоан. На фото эндоскопии (Б) вид просвета хоаны слева; глоточная миндалина закрывает просвет хоан чуть более, чем на 2/3, нависают над устьями слуховых труб, на поверхности глоточной миндалины визуализируется слизисто-серозное отделяемое.

Несмотря на то, что для пациентов с БА подростковой возрастной группы (n=50) в целом ГГМ не была характерна, применение метода видеориноэндоскопии позволило выявить ее у 10 (16,0%) пациентов, у 9 из них была выявлена ГГМ второй степени и у одного пациента ГГМ третьей степени, Рисунок 6.

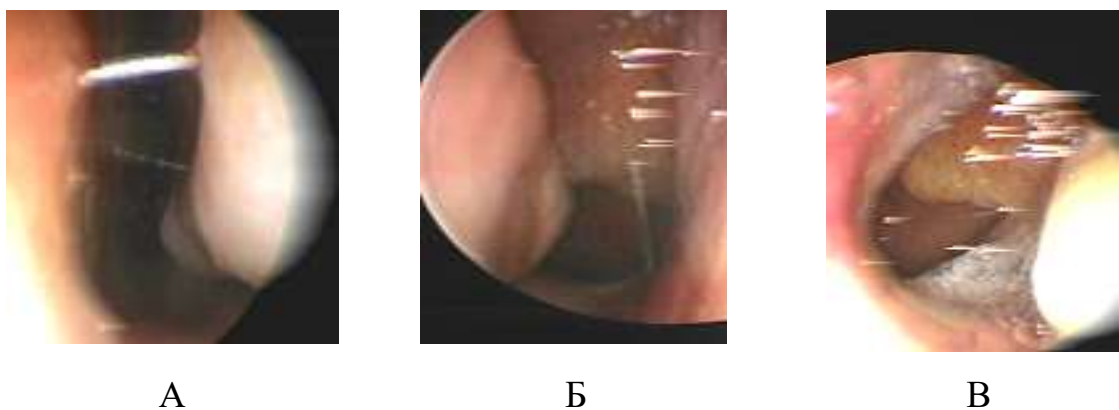


Рисунок 6 - Фрагменты видеориноэндоскопии пациента Б.К., 15 лет.

На фото эндоскопии вид полости носа слева (А): слизистая оболочка нижней носовой раковины бледная, слизисто-серозное отделяемое в просвете общего носового хода; в просвете хоаны справа (Б) и слева (В) визуализируется рыхлая и отечная ткань глоточной миндалины, закрывающая просвет хоан на 1/2. На поверхности глоточной миндалины и в задних отделах нижних носовых ходов пенистое слизисто-серозное отделяемое.

Кроме нарушения носового дыхания, беспокоившего больных с ГГМ, у многих пациентов, особенно в стадии обострения АР, отмечались жалобы на кашель, усиливающийся в горизонтальном положении (в том числе в ночные часы), что у детей с БА требует дифференцирования с обострением БА. Эндоскопическая картина для таких пациентов характеризовалась скоплением слизисто-серозного секрета в задних отделах нижних носовых ходов и на поверхности глоточной миндалины, Рисунок 7.

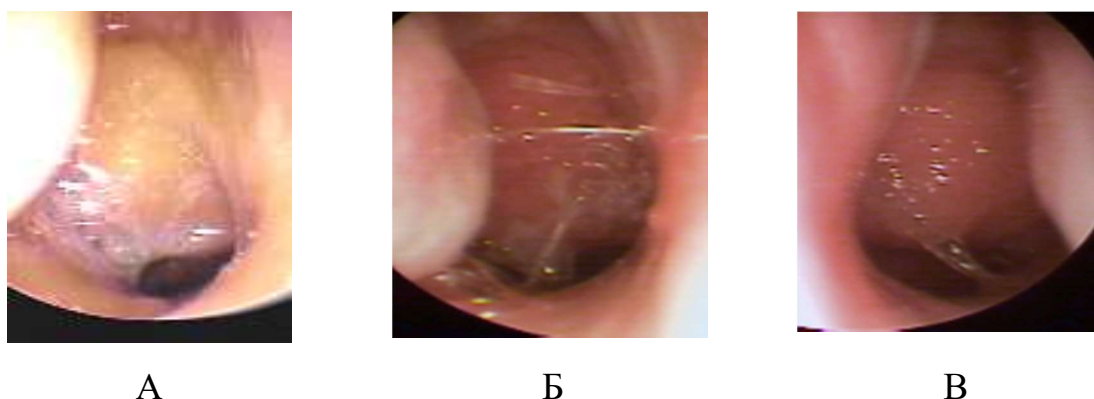


Рисунок 7 - Фрагменты видеориноэндоскопии (А) пациента С., 8 лет.

На фото эндоскопии вид хоаны справа: лимфоидная ткань носоглоточной миндалины закрывает на 2/3 просвет хоан, глоточная миндалина отечная, на поверхности – слизистое отделяемое. Фрагменты риновидеоэндоскопии (Б и В) пациентки В. 12 лет. На фото эндоскопии вид хоаны справа (Б) и слева (В); лимфоидная ткань носоглоточной миндалины закрывает на 2/3 просвет хоаны справа (Б), глоточная миндалина отечная, на поверхности – слизисто-серозное отделяемое; просвет хоаны слева (В) обтурирован глоточной миндалиной, чуть более, чем на 1/2, на поверхности – слизисто-серозное отделяемое.

Таким образом, по данным видеориноэндоскопии, ГГМ встречалась ожидаемо чаще у детей с БА дошкольного и младшего школьного возраста, чем среди пациентов старшей возрастной группы; $p < 0,0001$, однако отмечалось отсутствие редукции ГМ у значительной доли детей с БА старшей школьной группы и даже у некоторых подростков.

В контрольной группе ГГМ диагностирована достоверно реже. Анализ встречаемости ГГМ у детей с atopической БА и у детей контрольной группы позволил установить достоверные различия во всех возрастных группах: в дошкольном возрасте — $\chi^2=29,9$; $p < 0,0001$; в младшем школьном возрасте —

$\chi^2=30,7$; $p < 0,0001$; в старшем школьном возрасте — $\chi^2=11,8$; $p=0,0006$. Среди подростков контрольной группы ГГМ не выявлена. Статистические данные о состоянии глоточной миндалины у детей различного возраста группы сравнения представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Состояние глоточной миндалины у детей различного возраста контрольной группы.

Возраст (возрастная группа)	Число пациентов, абс. (%)		
	Степень гипертрофии глоточной миндалины		
	0-1 степени	2 степени	3 степени
Дошкольный, (n=34)	16 (47,1)	12 (35,3)	6 (17,6)
Младший школьный, (n=39)	28 (71,8)	7 (20,0)	4 (10,2)
Старший школьный, (n=20)	18 (90,0)	2 (10,0)	0 (0)
Подростковый, (n=15)	15 (100,0)	0 (0)	0 (0)
Всего (n=108)	77 (71,3)	21 (19,4)	10 (9,3)
Статистика	$\chi^2=123,4$, $p < 0,0001$		

Таким образом, проведенные видеориноэндоскопические исследования подтвердили взаимосвязь степени ГГМ с возрастом как у детей контрольной группы (не имеющих БА), так и у пациентов с БА. Однако для детей с атопической БА во всех возрастных группах была характерна бóльшая степень ГГМ, чем у пациентов контрольной группы, Рисунок 8.

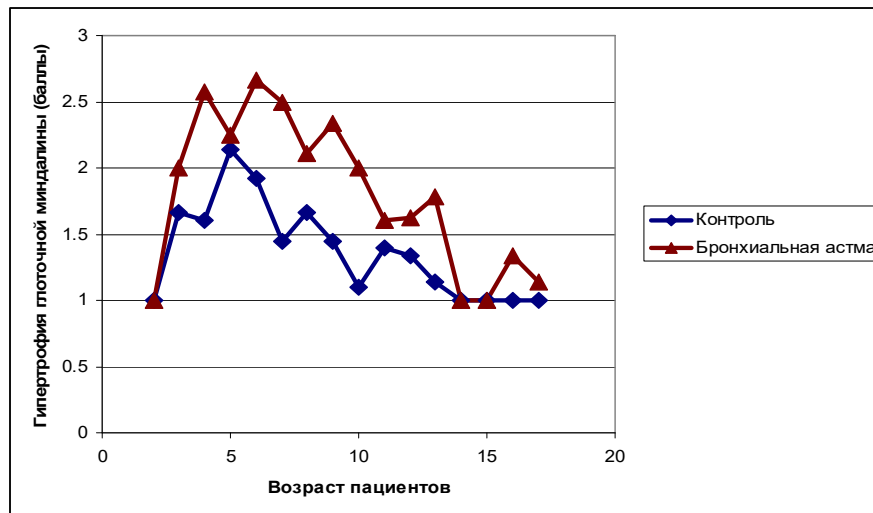


Рисунок 8 – Зависимость величины глоточной миндалины от возраста у детей с БА и контрольной группе.

3.1.4 Неспецифический инфекционный ринит

У 52 (14,5%) детей с атопической БА на фоне АР был диагностирован неспецифический инфекционный ринит, нередко имевший торпидное течение. Для пациентов этой группы было характерно наличие клинических проявлений, обусловленных персистированием патогенной и условно-патогенной флоры на слизистой оболочке носа, таких как гиперемия слизистой оболочки носовой полости, наличие гнойных и слизисто-гнойных выделений в носовых ходах. Фрагмент эндоскопического изображения типичного случая приведен на Рисунке 9 ниже.



Рисунок 9 – Фрагмент видеориноэндоскопии пациента Е., 14 лет.

На фото эндоскопии вид полости носа слева, искривление носовой перегородки в костно-хрящевом отделе влево, слизистая оболочка носовой полости гиперемирована, в общем и нижнем носовых ходах визуализируется гнойное отделяемое.

В контрольной группе неспецифический инфекционный ринит был диагностирован у 3 (2,8%) пациентов, что ниже доли детей с данной патологией у детей при атопической БА; $p=0,001$.

3.1.5 Гипертрофический ринит

В ходе исследования у 33 (9,2 %) детей с БА были выявлены гиперпластические изменения слизистой оболочки носовой полости. При этом у 29 (87, 9%) этих пациентов отмечено сочетание гиперпластических изменений слизистой с нарушением архитектоники внутриносовых структур (деформации носовой перегородки, аномалии строения и расположения структур остеомеатального комплекса). Варианты патологических изменений показаны на Рисунке 10.

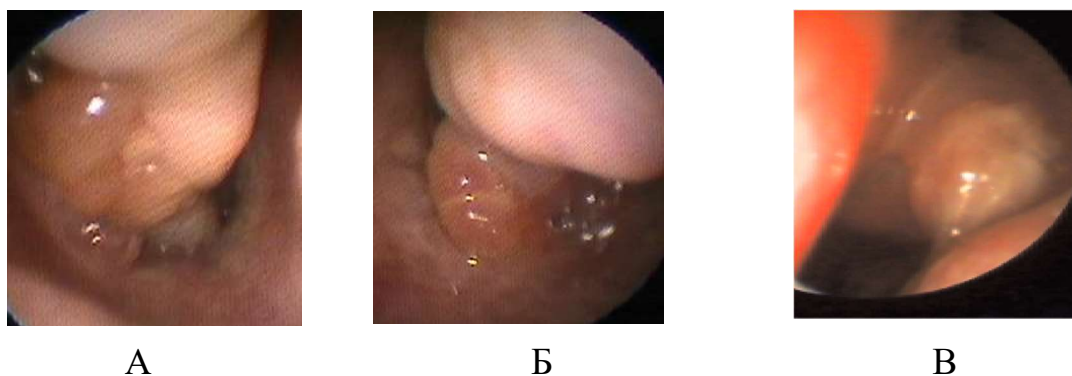


Рисунок 10 – Фрагменты видеориноэндоскопии пациента М. Д., 15 лет (А, Б) и пациента Н., 17 лет (В).

На фото фрагмент видеориноэндоскопии вид полости носа полипозная гипертрофия задних концов нижних носовых раковин справа (А) и слева (Б). на фото эндоскопии (В) вид полости носа слева, полипозная гипертрофия средней носовой раковины.

В ходе проведенного исследования было отмечено прогрессирующее увеличение доли пациентов с БА, имеющих гипертрофические изменения слизистой оболочки полости носа, по мере взросления детей. Так, если среди дошкольников не было отмечено данных патологических изменений, то в группе младших школьников ($n=114$) доля детей с гипертрофическим ринитом составила 7,9%, среди старших школьников ($n=83$) - 9,6%, и среди подростков ($n=62$) уже 25,8% пациентов имели гипертрофический ринит; $\chi^2=30,7$, $p < 0,0001$.

В контрольной группе детей с гипертрофическими изменениями слизистой оболочки носа выявлено не было.

3.1.6 Аномалии внутриносовых структур

Среди пациентов, принимавших участие в исследовании, у 179 (50, 0%) пациентов в ходе риновидеоэндоскопического исследования были выявлены АВНС (включая искривления носовой перегородки, нарушения структур остеомеатального комплекса). Варианты нарушений назальной архитектуры представлены ниже на Рисунке 11.

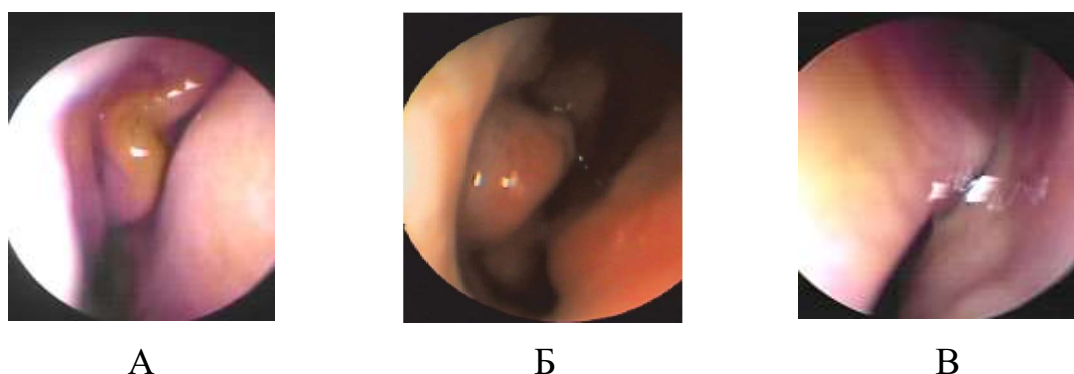


Рисунок 11 – Фрагменты видеориноэндоскопии пациент М.Н., 11 лет (А), пациента Е., 14 лет. (Б) и пациент К. С., 15 лет (В).

На фото эндоскопии (А) вид полости носа справа, девиация средней носовой раковины. На фото (Б) вид полости носа справа, искривление носовой перегородки в хрящевом отделе, носовая перегородка контактирует с нижней носовой раковиной, аномалии развития носовых раковин. На фото эндоскопии (В) вид полости носа слева, искривление носовой перегородки в костно-хрящевом отделе влево, носовая перегородка соприкасается с латеральной стенкой носовой полости.

У большинства детей с БА, имевших нарушения архитектуры носовой полости, АР носил торпидное течение. У многих пациентов в этой группе наблюдались выраженные вегетативные изменения слизистой оболочки носовых раковин что, по-нашему мнению, обусловлено нарушением работы нормального носового цикла.

В ходе исследования нами было установлено, что в контрольной группе АВНС присутствовали у 11 (10,2%) детей, что достоверно реже, чем у детей с БА, $p < 0,0001$.

Среди пациентов с нарушениями архитектоники носовой полости у 52 (29,0%) детей с БА патология полости носа включала сочетание АР и АВНС, у остальных 127 (71,0%) пациентов наблюдалось сочетание нарушений архитектоники носа с другими вариантами патологии ВДП. Сочетание АВНС с гипертрофическими изменениями слизистой оболочки носа было отмечено у 29 (16,2%) пациентов, с ГГМ 2-3 степеней у 109 (60,9%) пациентов, с рекуррентным течением неспецифического инфекционного ринита – у 28 (15,6%) детей.

В целом мультиморбидная патология полости носа была выявлена более чем у половины обследованных пациентов с БА. Две нозологические единицы (включая АР) были установлены у 171 (47,8%) пациентов с БА. Три нозологические единицы (АР в сочетании с еще двумя вариантами патологии носа) – у 117 (32,7%) детей с БА, у 22 (6,2%) детей с БА имело место сочетание четырех нозологических вариантов патологии полости носа, у 6 (1,7%) пациентов отмечено сочетание пяти нозологических вариантов.

Несмотря на явное преобладание в структуре патологии ВДП у детей с БА патологических изменений, связанных с полостью носа и носоглоткой, у части детей были диагностированы патологические изменения со стороны глотки и гортани. У 58 (16,2%) детей были выявлены признаки гипертрофии небных миндалин, у 40 (11,2%) пациентов имел место хронический компенсированный тонзиллит, у 3 (0,8%) пациентов хронический фарингит и у 9 (2,5%) пациентов хронический ларингит. Несомненно, патология фаринголарингеальной зоны у пациентов с астмой требует внимания с позиций дифференцирования генеза таких симптомов БА, как кашель.

В группе сравнения мультиморбидную патологию ЛОР органов диагностировали достоверно реже, чем у детей с atopической БА: сочетание 2-х и более вариантов патологии ВДП было установлено у 11 (10,2%) детей, $p < 0,0001$.

Таким образом, у всех обследованных детей с БА были выявлены патологические нарушения со стороны ВДП. Наиболее частым коморбидным состоянием ВДП у пациентов с atopической БА является АР, который

диагностирован нами у всех обследованных детей (100%), что отражает вовлечение верхних отделов респираторного тракта в процесс аллергического воспаления при atopической БА. Для детей с atopической БА и назальными симптомами характерным было наличие сочетанных и мультиморбидных форм патологии ВДП. У детей с atopической БА степень ГТМ в различных возрастных группах выше, чем у детей без хронической патологии НДП.

Выявленные патологические изменения ВДП у пациентов с atopической БА свидетельствуют о многогранности патогенеза назальной обструкции, затрудняя формирование общих стратегий диагностики, лечения и профилактики.

3.2 ВЗАИМОСВЯЗЬ НАЗАЛЬНЫХ И СИНОНАЗАЛЬНЫХ СИМПТОМОВ И УРОВНЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

С целью изучения взаимосвязи уровня контроля БА и выраженностью назальных и синоназальных симптомов нами проведено исследование корреляционных взаимосвязей между результатами тестов, отражающих уровень контроля БА, - ACQ-5, и тестов, количественно характеризующих назальные и синоназальные симптомы, - TNSS и SNOT-20. Данные ассоциации изучены с учетом деления пациентов с atopической БА на 2 группы. В 1 группу вошли 19 пациентов с изолированным АР, во 2 группу - 63 ребенка, имевших мультиморбидную патологию ВДП в виде сочетания АР с иными назальными обструктивными заболеваниями.

3.2.1 Корреляционная взаимосвязь тестов TNSS и SNOT-20 с уровнем контроля бронхиальной астмы с учетом коморбидной патологии верхних дыхательных путей

Была выявлена заметная корреляционная взаимосвязь между значениями тестов, оценивающих выраженность назальных и синоназальных симптомов (тесты TNSS и SNOT-20), коэффициент корреляции между тестами TNSS и SNOT-20 составил $R=0,66$ при $p < 0,0001$. Результаты анализа отражены на Рисунке 12 и в Таблице 7 ниже.

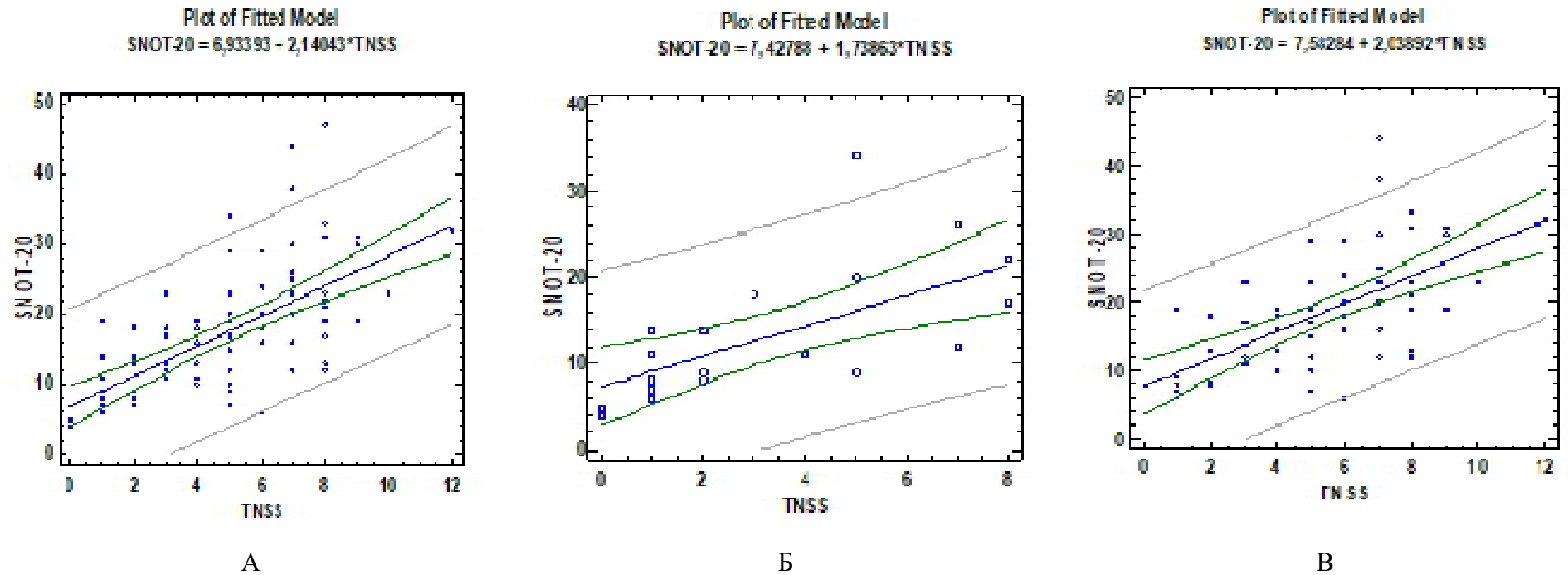


Рисунок 12 - Корреляционные взаимосвязи результатов тестов TNSS (баллы) со SNOT-20 (баллы) у пациентов с бронхиальной астмой с учетом коморбидной патологии верхних дыхательных путей.

А - все пациенты; Б - дети с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом; В - дети с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и назальными обструктивными заболеваниями.

Таблица 7 - Корреляционные взаимосвязи результатов между тестами TNSS, SNOT-20 и ACQ-5 у пациентов с БА с учетом патологии верхних дыхательных путей

Корреляции	Все пациенты	Группа 1 (БА+АР)	Группа 2 (БА+АР+НОЗ)
	n=72	n=19	n=63
TNSS / SNOT-20	0,66 (<0,0001)	0,65 (0,002)	0,62 (<0,0001)
ACQ-5 / TNSS	0,40 (0,0001)	0,67 (0,0012)	0,30 (0,015)
ACQ-5 / SNOT-20	0,42 (<0,0001)	0,50 (0,022)	0,26 (0,04)

Приведены значения коэффициента детерминации R и уровень значимости p (в скобках)

Результаты анализа показали, что уровни ассоциации между тестами TNSS и SNOT-20 были сопоставимы у пациентов обеих групп, как с отсутствием, так и с наличием НОЗ.

Анализ результатов клинической оценки уровня контроля БА с использованием теста ACQ-5 и назальных (TNSS) и синоназальных (SNOT-20) симптомов выявил наличие статистически значимой взаимосвязи, Таблица 7, Рисунки 13 - 14. Коэффициенты корреляции составили $R=0,40$ при $p=0,0001$ для TNSS и $R=0,42$ при $p=0,0001$ для SNOT-20.

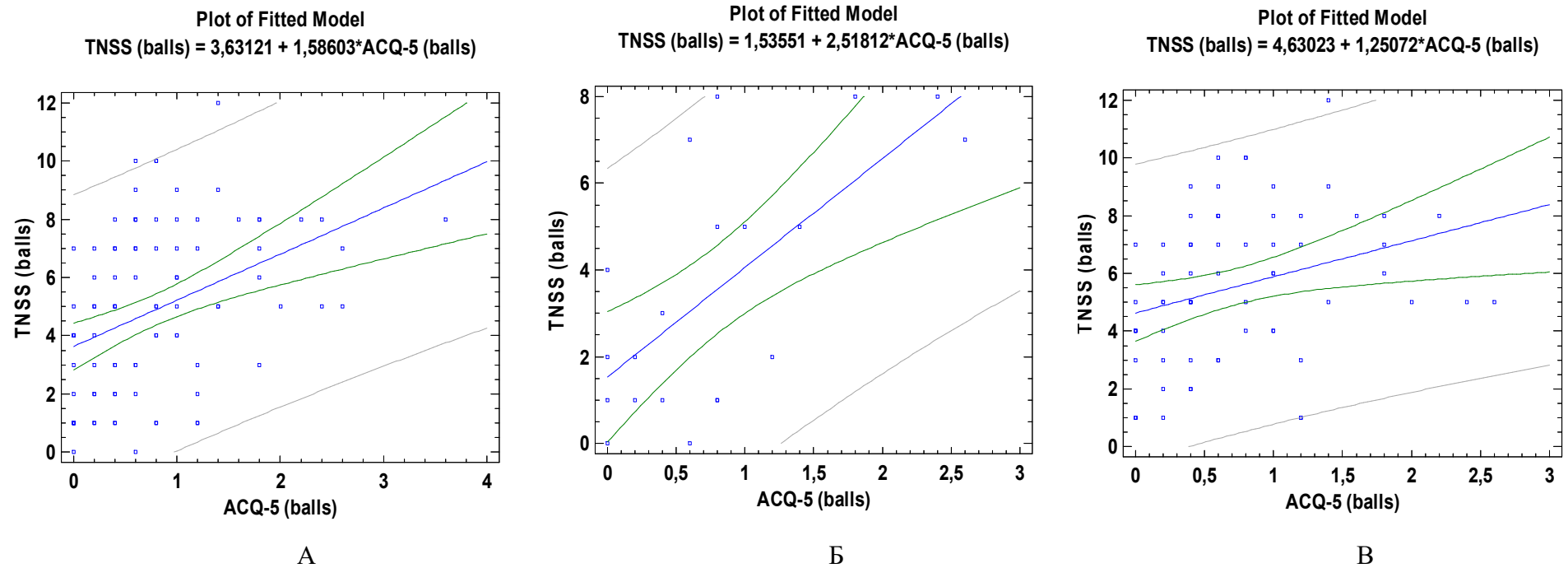


Рисунок 13 - Корреляционные взаимосвязи результатов теста ACQ-5 (уровень контроля БА) с назальными симптомами (TNSS, баллы) у пациентов с бронхиальной астмой с учетом патологии верхних дыхательных путей.

А - все пациенты; Б - дети с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом; В - дети с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и назальными обструктивными заболеваниями

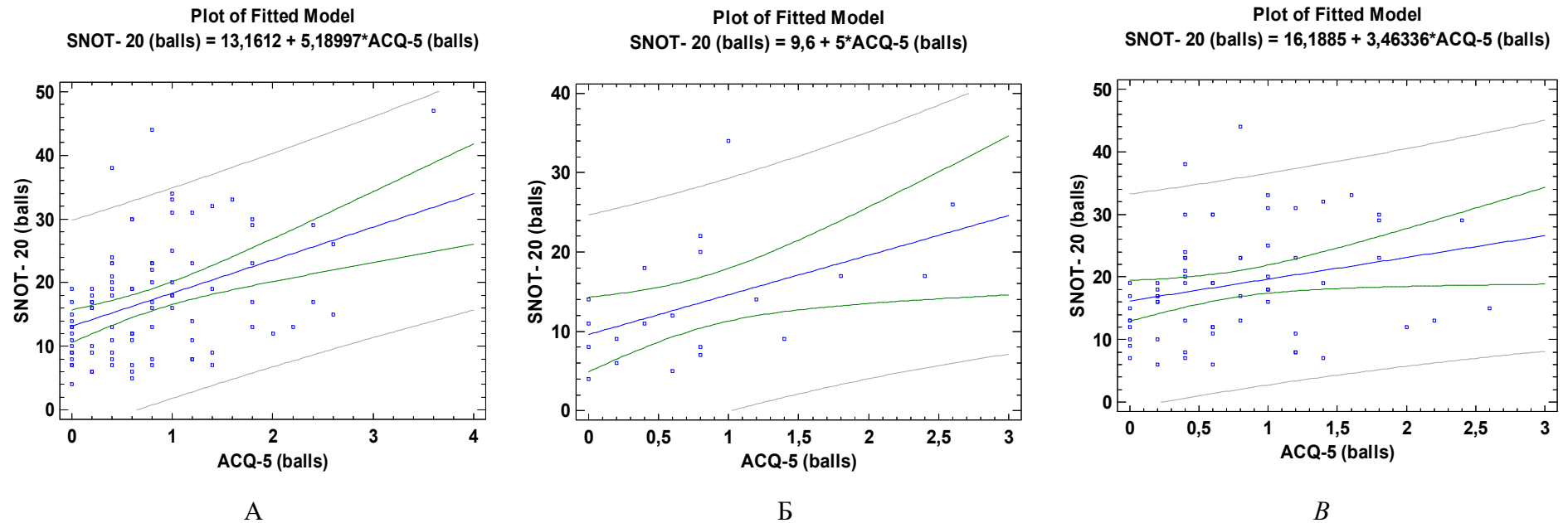


Рисунок 14 - Корреляционные взаимосвязи результатов теста ACQ-5 (уровень контроля астмы) с синоназальными симптомами (SNOT-20, баллы) у пациентов с бронхиальной астмой с учетом патологии верхних дыхательных путей.

А - все пациенты; Б - дети с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом; В - дети с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и назальными обструктивными заболеваниями

Результаты анализа корреляционных взаимосвязей продемонстрировали что, взаимосвязь тяжести назальных симптомов (TNSS) и показателей синопазального качества жизни (SNOT-20) с уровнем контроля БА (АСQ-5) была отчетливо выше у пациентов первой группы, с изолированным АР, чем у пациентов группы 2, имевших мультиморбидную патологию ВДП.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали, что наличие мультиморбидной патологии из группы НОЗ у детей с БА и АР оказывало существенное влияние на взаимосвязь выраженности симптомов астмы с назальными и синопазальными симптомами.

3.2.2 Детализация взаимосвязи TNSS и SNOT-20 с уровнем контроля бронхиальной астмы

Нами проведено детальное исследование взаимосвязи отдельных компонентов опросников TNSS и SNOT-20, отражающих различные клинические аспекты ринита, риносинусита и связанного с ним качества жизни, с уровнем контроля БА, оцененному с использованием шкалы АСQ-5.

При рассмотрении характера взаимосвязи результатов теста АСQ-5 с выраженностью каждого из симптомов, в совокупности составляющих тест TNSS, установлено, что наибольшая взаимосвязь уровня контроля БА имела место с ринореей ($R=0,38$, $p=0,0002$) и чиханием ($R=0,37$, $p=0,0003$), несколько меньшая с назальной обструкцией ($R=0,25$; $p=0,019$). Однако не установлено четкой корреляции уровня контроля БА с назальным зудом ($R=0,19$, $p=0,07$), Таблица 8.

Таблица 8 - Взаимосвязь уровня контроля бронхиальной астмы (ACQ-5, баллы) и симптомов, входящих в TNSS (баллы)

Назальные симптомы	Все пациенты	Группа 1 (БА+АР)	Группа 2 (БА+АР+НОЗ)
	n=72	n=19	n=63
Ринорея	0,38 (0,0002)	0,74 (0,0002)	0,25 (0,04)
Зуд	0,19 (0,07)	0,16 (0,48)	0,16 (0,20)
Чихание	0,37 (0,0003)	0,51 (0,02)	0,30 (0,019)
Назальная обструкция	0,25 (0,019)	0,54 (0,014)	0,13 (0,32)
Все симптомы TNSS	0,40 (0,0001)	0,67 (0,0012)	0,30 (0,015)

Приведены значения коэффициента детерминации R и уровень значимости p (в скобках)

Очевидно также, что взаимосвязь экспрессии отдельных симптомов АР (за исключением зуда) с уровнем контроля БА была наиболее характерна для пациентов первой группы, не имеющих АВНС и/или ГГМ, и была значительно слабее или отсутствовала у пациентов второй группы, имеющих сочетание АР с НОЗ.

Результаты исследования взаимосвязи уровня контроля БА и результатов SNOT-20 по каждому из данных четырех блоков вопросов представлено ниже в Таблице 9.

Таблица 9 - Взаимосвязь уровня контроля бронхиальной астмы (АСQ-5, баллы) и блоков симптомов, входящих в SNOT-20 (баллы)

Блоки симптомов, входящие в SNOT-20	Все пациенты	Группа 1 (БА+АР)	Группа 2 (БА+АР+НОЗ)
	n=72	n=19	n=63
Назальные симптомы	0,46 (<0,0001)	0,82 (<0,0001)	0,25 (0,049)
Вовлечение уха/лицевые симптомы	0,10 (0,32)	0,06 (0,80)	0,21 (0,096)
Качество сна	0,32 (0,0013)	0,40 (0,10)	0,14 (0,26)
Психовегетативные (астенические) симптомы	-0,02 (0,82)	-0,35 (0,12)	0,03 (0,80)
Все симптомы кроме психовегетативных	0,43 (0,0001)	0,73 (0,0005)	0,37 (0,0028)
Все симптомы	0,42 (<0,0001)	0,50 (0,022)	0,26 (0,04)

Приведены значения коэффициента детерминации R и уровень значимости p (в скобках)

Наиболее отчетливая связь с уровнем контроля БА была отмечена у блока ринологических симптомов ($R=0,46$, $p<0,0001$), входящих в перечень SNOT-20. При этом данная ассоциативная связь была значительно сильнее среди пациентов с БА и АР, не имевших НОЗ ($R=0,82$, $p<0,0001$), по сравнению с пациентами второй группы ($R=0,25$, $p=0,049$, Рисунок 15).

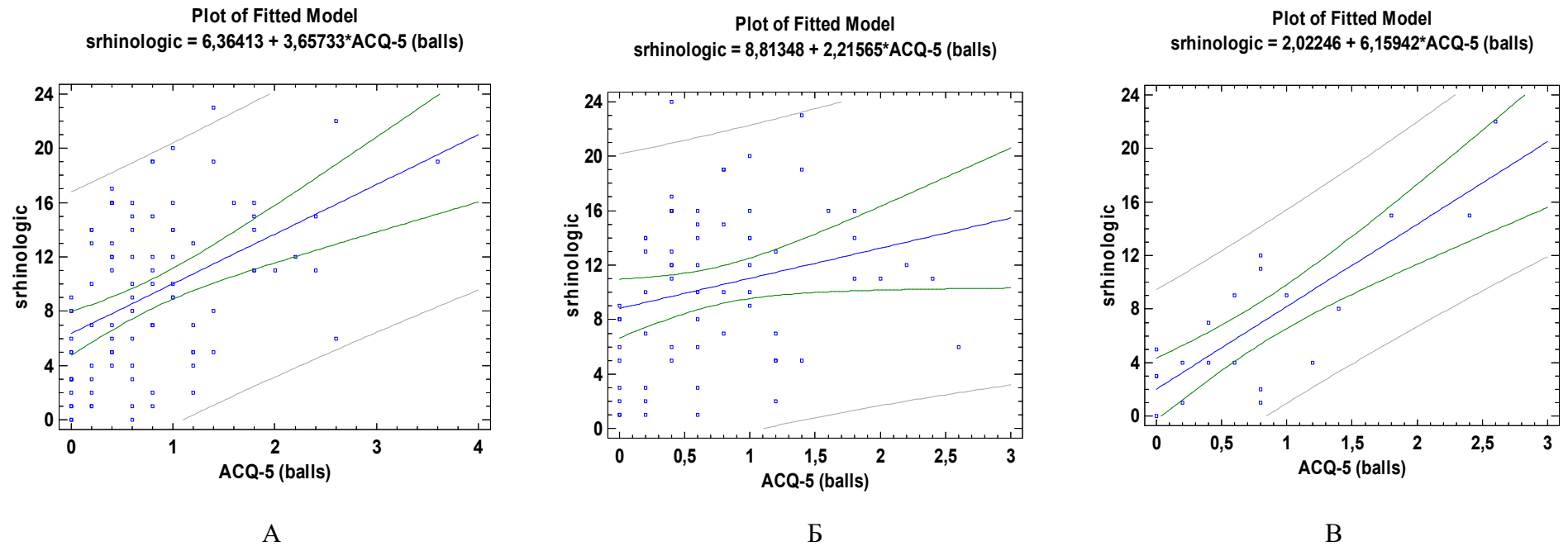


Рисунок 15 - Корреляционные взаимосвязи результатов теста ACQ-5 (уровень контроля астмы) и ринологического блока симптомов SNOT-20 у пациентов с бронхиальной астмой с учетом патологии верхних дыхательных путей.

А - все пациенты; Б - дети с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом; В - дети с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и назальными обструктивными заболеваниями

Результаты, полученные для блока отофациальных симптомов в целом не продемонстрировали связи с уровнем контроля БА, однако у пациентов, имевших сочетание БА с АР и НОЗ отмечена тенденция к наличию связи уровня контроля БА и данного блока симптомов ($R=0,21$, $p=0,096$). Можно предположить, что усиление аллергического воспаления в респираторном тракте у детей с отсутствием контроля БА (в периоде обострения БА) при наличии сочетанной патологии в виде АВНС и/или ГГМ может провоцировать или усилить симптоматику со стороны среднего уха и/или привести к возникновению фациальной боли в характерных точках.

Симптомы, указывающие на снижение качества сна, имели статистически-значимую взаимосвязь с уровнем контроля БА ($R=0,32$, $p=0,0013$).

Связи психовегетативных симптомов с уровнем контроля БА в нашем исследовании не выявлено ($R=-0,02$, $p=0,82$).

Детальный анализ различных симптомов, входящий в перечень опросника SNOT-20 позволил установить, что из перечня симптомов, составляющих ринологический блок, наибольшая взаимосвязь с АСQ-5 прослеживалась с кашлем ($R=55$, $p<0,0001$), что может быть рассмотрено в контексте кашля как универсального симптома как по отношению к БА, так и по отношению к АР и риносинуситу. Очевидно, что такой симптом, как кашель, может иметь сочетанный генез и быть отражением как синоназальных симптомов, так и собственно БА. Дифференциальный диагноз генеза кашля у таких пациентов является весьма сложным. Отчетливая корреляция АСQ-5 установлена также с такими симптомами, как выделения из носа, потребность отсморкаться. При этом выявленные ассоциативные взаимоотношения отчетливо прослеживались у детей первой группы, не имеющих НОЗ.

Связь отофациальных симптомов в целом с уровнем контроля БА в рассматриваемой выборке пациентов не выявлена ($R=0,1$; $p=0,32$). Однако для пациентов второй группы, имевших сочетание БА с АР и НОЗ, оказалась значимой ассоциация с уровнем контроля БА таких симптомов, как головокружение и боль в ушах, Таблица 10.

Таблица 10 - Взаимосвязь уровня контроля бронхиальной астмы (ACQ-5, баллы) и отдельных симптомов, входящих в SNOT-20 (баллы)

Симптомы, входящие в SNOT-20	Все пациенты	Группа 1 (БА+АР)	Группа 2 (БА+АР+НОЗ)
	n=72	n=19	n=63
Назальные симптомы			
Потребность отсморкаться	0,35 (0,0008)	0,76 (0,001)	0,16 (0,21)
Чихание	0,28 (0,0075)	0,49 (0,023)	0,19 (0,13)
Насморк -жидкие выделения	0,36 (0,0005)	0,59 (0,006)	0,17 (0,17)
Кашель	0,55 (<0,0001)	0,80 (<0,0001)	0,37 (0,024)
Постназальное стекание	0,2 (0,24)	0,54 (0,031)	-0,04 (0,75)
Мутные густые выделения из носа	0,37 (0,0003)	0,76 (0,0001)	0,16 (0,20)
Отофациальные симптомы			
Заложенность ушей	-0,07 (0,56)	нет симптома	-0,06 (0,61)
Головокружение	0,18 (0,09)	0,06 (0,80)	0,33 (0,0076)
Боль в ушах	0,17 (0,10)	0,06 (0,80)	0,30 (0,014)
Лицевая боль	0,03 (0,77)	0,06 (0,80)	0,03 (0,082)
Вовлечение уха / лицевые симптомы	0,10 (0,32)	0,06 (0,80)	0,21 (0,096)
Симптомы, связанные с качеством сна			
Трудности с засыпанием	0,18 (0,09)	-0,05 (0,84)	0,08 (0,51)
Ночные пробуждения	0,45 (<0,0001)	0,53 (0,016)	0,25 (0,045)
Ощущение невыспанности	0,16 (0,14)	-0,26 (0,27)	0,09 (0,49)
Усталость при пробуждении	0,18 (0,09)	-0,027 (0,92)	-0,03 (0,84)
Психовегетативные (астенические) симптомы			
Утомляемость, усталость	0,08 (0,44)	-0,21 (0,37)	0,12 (0,33)
Снижение работоспособности	-0,01 (0,93)	-0,23 (0,32)	0,03 (0,83)
Снижение концентрации внимания	-0,04 (0,96)	-0,02 (0,91)	-0,11 (0,40)
Раздражительность, беспокойство	0,11 (0,33)	-0,37 (0,1)	0,01 (0,96)
Грусть	0,03 (0,80)	-0,128 (0,60)	-0,13 (0,59)
Смущение	-0,08 (0,44)	-0,24 (0,31)	-0,016 (0,90)

Приведены значения коэффициента детерминации R и уровень значимости p (в скобках)

У детей первой группы была обнаружена корреляционная взаимосвязь уровня контроля БА с ночными пробуждениями, что также может быть рассмотрено и в качестве компонента недостаточного уровня контроля БА. Данная ассоциация в группе детей с БА с АР и НОЗ также имела место, но была

значительно менее выражена. Для прочих симптомов, составляющих данный блок опросника SNOT-20, взаимосвязь с уровнем контроля БА не установлена.

Нами не было выявлено взаимосвязи уровня контроля БА с блоком психовегетативных симптомов и его компонентов.

Очевидно, что применительно к оценке взаимосвязи симптомов, входящих в SNOT-20, с уровнем контроля БА наибольшее значение имели назальные симптомы, и в меньшей степени некоторые из симптомов, связанные с качеством сна. В тоже время, симптомами, отражающими психовегетативную характеристику пациента (симптомами астенизации), по-видимому, можно пренебречь, так как взаимосвязи уровня контроля БА с данными симптомами не установлено.

При исключении симптомов, характеризующих психо-вегетативное состояние пациента, из комплекса SNOT-20, взаимосвязь комбинации симптомов, характеризующих назальные симптомы, качество ночного сна, и отофациальные симптомы, с уровнем контроля БА в целом не изменяется, и даже заметно усиливается в каждой из групп: до $R=0,73$ при $p=0,0005$ в первой группе и до $R=0,37$ при $p=0,0028$ во второй группе пациентов.

Таким образом, применительно к синоназальным симптомам у пациентов с atopической БА, исключение из SNOT-20 симптомов, не демонстрирующих взаимосвязи с уровнем контроля БА, позволяет сократить данный опросник до 14 наиболее актуальных для БА вопросов. Уровень корреляции с ACQ-5 при этом в выборке в целом не меняется, и даже возрастает в каждой из рассматриваемых групп.

3.2.3 Выраженность симптомов патологии ВДП у пациентов с различным уровнем контроля БА

На основании установленной взаимосвязи значений теста ACQ-5 и тестов TNSS и SNOT-20 нами проведено сравнение выраженности назальных и синоназальных симптомов у детей с различным уровнем контроля БА, Таблица 11.

Таблица 11 - Значения тестов TNSS (баллы), SNOT-20 (баллы) и укороченной версии SNOT-20 у пациентов с различным уровнем контроля бронхиальной астмы, количественно оцененного с использованием теста ACQ-5

Группы пациентов	Полный контроль БА (ACQ-5 <0,75)	Неполный контроль БА (ACQ-5> 0,75)	Статистика: ANOVA (F) Kruskal-Wallis – тест (KWT)
	n=46	n=37	
Значения ОФВ1, %			
Все пациенты	92,45 (88,82; 96,06)	84,73 (79,25;90,21)	t=2,53, p=0,015 K-ST=1,42, p=0,036
Результаты теста TNSS, баллы			
Все пациенты	4,52 (3,74; 55,31)	6,03 (5,12; 6,93)	t=-2,55, p=0,013 K-ST=1,85, p=0,002
Группа 1	n=9	n=10	t=-2,36, p=0,03 K-ST=1,28, p=0,07
	2,22 (0,51; 3,93)	5,00 (2,98; 7,02)	
Группа 2	n=37	n=27	t=-2,08, p=0,042 K-ST=1,47, p=0,026
	5,08 (4,27; 5,90)	6,41 (5,37; 7,45)	
Различия (Группа 1 – группа 2)	t=-3,19, p=0,0026 K-ST=1,66, p=0,008	t=-1,41, p=0,17 K-ST=1,02, p=0,25	
Результаты теста SNOT-20, баллы			
Все пациенты	15,27 (13,00; 17,54)	20,84 (17,84; 23,84)	t=-3,04, p=0,003 K-ST=1,5, p=0,02
Группа 1	10,22 (6,87; 13,57)	17,40 (11,29; 23,51)	t=-2,26, p=0,037 K-ST=1,28, p=0,07
Группа 2	16,30 (13,72; 18,89)	22,11 (18,56; 25,66)	t=-2,77, p=0,007 K-ST=1,49, p=0,023
Различия (Группа1 – Группа 2)	t=-2,28, p=0,027 K-ST=1,34, p=0,054	t=-1,45, p=0,16 K-ST=0,86, p=0,46	
Результаты теста SNOT-20 без психовегетативного блока, баллы			
Все пациенты	10,87 (8,94; 12,80)	15,95 (13,53; 18,36)	t=-3,36, p=0,001 K-ST=1,71, p=0,006
Группа 1	5,11 (2,89; 7,33)	13,20 (7,83; 18,57)	t=-3,03, p=0,008 K-ST=1.52, p=0.019
Группа 2	12,31 (10,18; 14,43)	17,00 (14,24; 19,76)	t=-2,8, p=0,006 K-ST=1,49, p=0,02
Различия группа 1 – группа 2	t=-3,33, p=0,0018 K-ST=1,64, p=0,009	t=-1,45, p=0,15 K-ST=1,01, p=0,26	

Здесь и далее ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду (% от должноствующих величин)

Установлено, что по мере снижения уровня контроля БА наблюдалось прогрессивное усиление симптомов АР и АРС у данных пациентов, что проявилось увеличением значений тестов TNSS и SNOT-20 в баллах. Это

согласуется с мнениями о негативном влиянии ринита и риносинусита на достижение контроля БА.

У детей с отсутствием контроля БА экспрессия назальных и синоназальных симптомов у детей с БА и АР и детей с БА, АР и НОЗ была сопоставима, в то время как у детей с достигнутым контролем БА выраженность назальных и синоназальных симптомов у детей второй группы статистически была значимо выше. Это свидетельствует о том, что у детей с мультиморбидной патологией ВДП не наблюдается должной редукции назальных и синоназальных симптомов даже при условии достигнутого уровня контроля БА.

Таким образом, сопоставление экспрессии назальных и синоназальных симптомов и уровня контроля БА, оцененных количественно с использованием болезнь-специфических опросников, с учетом детализации патологии ВДП, продемонстрировало связь назальных и синоназальных симптомов и уровня контроля БА, что подчеркивает важность терапии патологии ВДП при ведении пациентов с астмой.

Нами установлено, что экспрессия назальных и синоназальных симптомов ассоциирована с уровнем контроля БА. По мере снижения уровня контроля БА наблюдалось усиление назальных и синоназальных симптомов.

Наиболее выраженная взаимосвязь показателей теста ACQ-5 получена с такими компонентами TNSS, как ринорея, чихание, назальная обструкция, но не зуд.

Среди блоков вопросов SNOT-20 наибольшая ассоциация результатов теста ACQ-5 отмечена с ринологическим блоком, в меньшей степени – с качеством сна. Отофациальный синдром и психовегетативный синдром не продемонстрировали четкой ассоциативной связи с результатами ACQ-5.

Таким образом, назальные/синоназальные симптомы имеют существенную взаимосвязь с субъективными оценками контроля астмы.

Результаты оценки теста SNOT-20 у детей с различным уровнем контроля свидетельствуют о наличии взаимосвязи синоназальных симптомов и уровня контроля БА. Поэтому, по-нашему мнению, требуется объективная оценка

вовлечения ОНП в процесс аллергического воспаления у пациентов с астмой, включая такие методы диагностики как скрининговое УЗИ ОНП, видеоэндоскопическое исследование и, по показаниям, КТ параназальных синусов.

В нашем исследовании установлено также, что степень взаимосвязи экспрессии назальных и синоназальных симптомов с уровнем контроля БА была различна у детей, с наличием и отсутствием НОЗ. Доля последних среди пациентов детского возраста с астмой и назальными симптомами в нашем исследовании превалировала. Это подчёркивает целесообразность детального исследования ВДП у детей с БА с привлечением современных технологий и изучения влияния НОЗ на объективные параметры уровня контроля астмы и назальной проходимости.

Настороженность вызывает выявленное в настоящем исследовании сохранение назальных и синоназальных симптомов у детей с НОЗ при достигнутом контроле БА. Это также требует изучения в плане влияния сохранения назальных симптомов на качество достигнутого контроля. Очевидно, что необходимо и динамическое наблюдение за дальнейшим течением БА в данной группе пациентов в сравнении с детьми, не имеющими НОЗ.

3.3 ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Одной из задач нашего исследования являлось изучение особенностей состояния ОНП у детей с различным уровнем контроля БА при скрининговом УЗИ ОНП. Всего было обследовано 87 детей с атопической БА. Оценка контроля над симптомами БА по тестовой шкале ACQ-5 проводилась пациентам в день выполнения УЗИ. У 58 (66,7%) детей было отмечено полное достижение контроля над симптомами БА (средние значения ACQ-5 ниже 0,75 баллов), у 9 (10,3%) пациентов установлен частичный контроль над симптомами заболевания (ACQ-5 от 0,75 до 1,5 баллов) и у 20 (23%) детей было отмечено отсутствие контроля над течением БА (ACQ-5 более 1,5 баллов). Исследование ОНП проводилось независимо от наличия или отсутствия визуальных и клинических симптомов синусита. Группу сравнения составили 22 ребенка без патологии респираторного тракта.

При скрининговом исследовании ОНП методом УЗ сканирования у пациентов с БА средние значения толщины слизистой оболочки составили $7,3 \pm 2,2$ мм. Наиболее высокие значения толщины слизистой оболочки ОНП имели место у детей с отсутствием контроля БА. Среди детей со значениями ACQ-5 выше 1,5 баллов утолщение слизистой оболочки ОНП имело место у всех пациентов, среди детей с уровнем ACQ-5 ниже 1,5 баллов встречались как пациенты с нормальными значениями толщины слизистой (3-4 мм), так и со значительным ее утолщением (до 13,4 мм), Таблица 12.

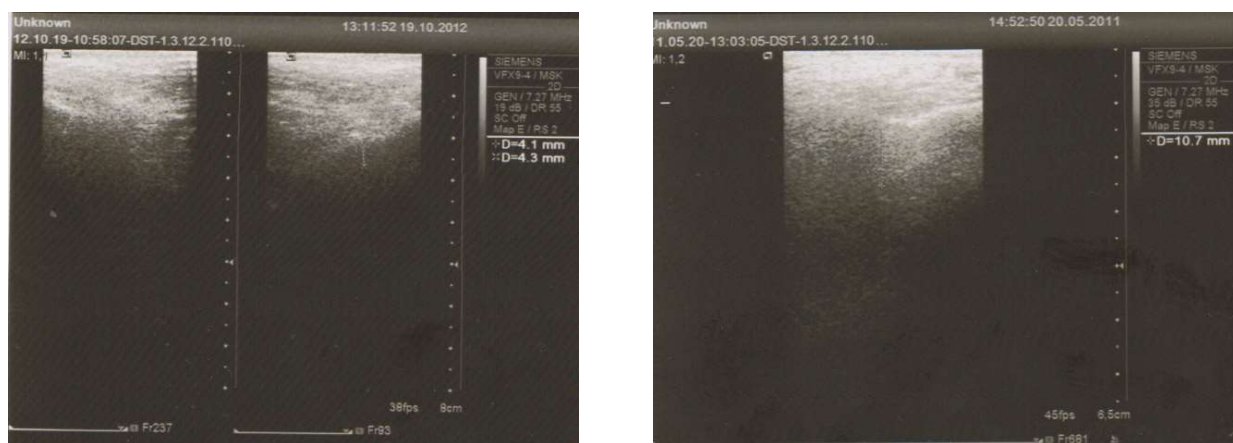
Таблица 12 - Толщина слизистой оболочки (мм) параназальных синусов по данным ультразвукового исследования у пациентов с различным уровнем АСQ-5

	Слева			Справа		
Число измерений (пациентов)	(n =58)	(n =9)	(n =20)	(n =58)	(n =9)	(n =20)
АСQ-5 (баллы)	<0,75	0,75 - 1,5	>1,5	<0,75	0,75- 1,5	>1,5
Среднее значение (мм)	6,7±2,5	7,5 ±2,3	7,5±1,7	7,0±2,3	7,6±2,4	8,0±2,1
Статистика	F=5,35 p=0,02			F=5,35 p=0,02		

Пациенты были обследованы в различные периоды течения АР. В период обострения АР средние значения толщины слизистой оболочки ОНП составили 7,8±2,2 мм, а в период ремиссии (6,3±2,3 мм) АР (p=0,02). В период обострения АР средние значения толщины слизистой оболочки ОНП были статистически значимо выше, чем в период ремиссии АР, Таблица 13 и Рисунок 16.

Таблица 13 - Толщина слизистой оболочки (мм) параназальных синусов у пациентов с респираторной аллергией с учетом ремиссии или обострения аллергического ринита

Число измерений (пациентов)	Слева		Справа	
	Ремиссия (n=28)	Обострение (n=59)	Ремиссия (n=28)	Обострение (n=59)
Среднее значение (мм)	6,4±2,3	7,6±2,2	6,2±2,3	7,9±2,4
Статистика	F=5,35 p=0,02		F=8,54 p=0,004	



А

Б

Рисунок 16 - УЗИ сканы верхнечелюстных пазух пациентки А.В., 7 лет (А) и пациента Ш. Е., 13лет (Б).

На УЗИ сканах, в стадии ремиссии АР (А) визуализируется слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи толщиной 4 мм, в стадии обострения АР (Б) – утолщение слизистой оболочки верхнечелюстных пазух до 10,7мм.

У 19 детей с респираторной аллергией в ОНП визуализировался секрет различной степени экзогенности, при этом у 9 пациентов выявлено наличие секрета с двух сторон, у 10 детей секрет визуализировался только в одной из пазух. Средние значения толщины слизистой оболочки ОНП при отсутствии в них секрета составили в среднем $6,9 \pm 2,5$ мм, при наличии секрета – $8,6 \pm 2,2$ мм различия статистически значимы, $p=0,009$.

У 10 пациентов на момент осмотра был диагностирован острый бактериальный риносинусит. Различий в толщине слизистой у пациентов без синусита ($6,35 \pm 2,36$ мм слева и $5,95 \pm 2,2$ мм справа) и с наличием риносинусита ($6,85 \pm 1,77$ мм слева и $6,57 \pm 1,5$ мм справа) не выявлено (слева $T=0,68$ при $p=0,5$, справа $T=0,51$ при $p=0,6$). Секрет в ОНП был выявлен у 3 пациентов с одной стороны, у 4 пациентов с 2-х сторон, у 3-х пациентов секрета в ОНП выявлено не было. Данные УЗИ согласовывались с результатами видеоэндоскопического исследования, Рисунок 17.



А



Б

Рисунок 17 - УЗИ скан верхнечелюстной пазухи и фото
риноvideоэндоскопии пациента Л.Т., 9 лет.

На фото эндоскопии вид полости носа слева; в среднем и общем носовых ходах визуализируется гнойное отделяемое (А). На УЗИ скане - утолщение слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи до 10,5 мм и наличие гиперэхогенных включений (свободного секрета) (Б).

Толщина слизистой оболочки ОНП у пациентов с острым бактериальным риносинуситом и АР при наличии секрета в синусах составила в среднем $7,3 \pm 1,3$ мм, при отсутствии секрета $5,6 \pm 1,5$ мм, различия достоверны, $p=0,045$. Это, по нашему мнению, может свидетельствовать о затруднении оттока секрета из ОНП по мере увеличения толщины слизистой оболочки синусов и рассматриваться в качестве предиктора риска появления секрета в ОНП.

У 7 пациентов с atopической БА выявлено наличие кистозно-полипозных образований в верхнечелюстных пазухах. Кисты верхнечелюстной пазухи визуализировались как анэхогенные образования округлой формы с четкими контурами, прилегающие к стенке пазухи и связанные со слизистой оболочкой ОНП

Затемнение Эхо-сигнала по краю кисты давало эффект дистального усиления. Полипы при двухмерном сканировании определялись как анэхогенные образования неправильной формы, чаще овальной, с четкими

контурами, исходящие из слизистой оболочки пазухи, не имеющие жидкостного содержимого, Рисунок 18.

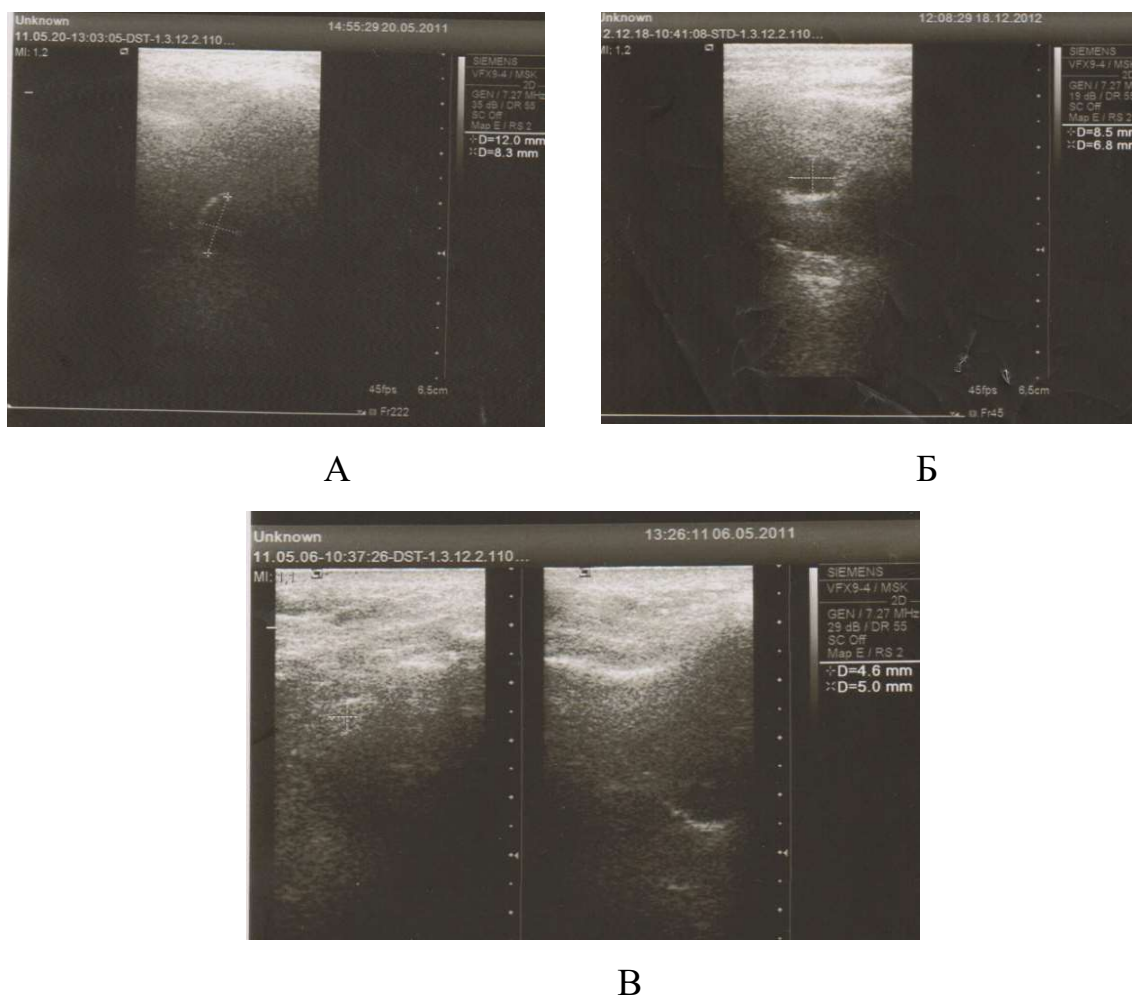


Рисунок 18 - УЗИ сканы верхнечелюстных пазух пациента Л.Т., 9 лет (А), пациента Ш. Е., 13 лет (Б) и пациента К.А., 14 лет (В).

На рисунке 18 в левой верхнечелюстной пазухе визуализируется тень овальной формы 8,5+6,5 мм, утолщена слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи (А), в правой верхнечелюстной пазухе визуализируется тень овальной формы 12,0+8,3 мм, утолщена слизистая оболочка верхнечелюстной пазухи (Б). В правой верхнечелюстной пазухе визуализируется анэхогенное образование неправильной формы 4,6+5,0 мм (В).

У пациентов без респираторной аллергии средние показатели толщины слизистой оболочки ОНП составили $3,5 \pm 0,5$ мм. Ни у кого из пациентов контрольной группы секрета и других патологических включений в ОНП выявлено не было.

В группе пациентов с БА установлены достоверно более высокие по сравнению с контролем значения толщины слизистой оболочки ОНП, Таблица 14.

Таблица 14 - Толщина слизистой оболочки параназальных синусов у детей с atopической бронхиальной астмой по данным УЗИ в сравнении с группой контроля

Число измерений (пациентов)	Слева		Справа	
	БА (n=87)	Контроль (n=22)	БА (n=87)	Контроль (n=22)
Среднее значение (мм)	7,3±2,4	3,5±0,5	7,3±2,5	3,5±0,5
Статистика	T=9,122, p<0,0001		T=8,64, p<0,0001	

В целом, превышение толщины слизистой оболочки более 4 мм при УЗИ ОНП имело место у 74 (85%) пациентов с atopической БА, по сравнению с детьми контрольной группы, $p < 0,0001$. Лишь у 13 (15%) детей толщина слизистой оболочки ОНП не превышала 4 мм и соответствовала значениям толщины слизистой оболочки в контрольной группе.

Таким образом, у большинства обследованных детей с atopической БА, вне зависимости от периода АР, было установлено увеличение толщины слизистой оболочки ОНП, достоверно превышающее толщину слизистой оболочки ОНП у пациентов контрольной группы. В стадии обострения АР у детей с БА отмечались достоверно более высокие значения толщины слизистой оболочки ОНП, чем в стадии ремиссии АР, $p = 0,01$. Отмечена тенденция к более высоким значениям толщины слизистой оболочки ОНП у детей с неконтролируемым течением БА. Изменение значений толщины слизистой оболочки в синусах у детей с БА, выявляемые при УЗ сканировании, могут отражать процессы персистирующего воспаления и ремоделирования слизистой оболочки ОНП у данных пациентов.

3.4 ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСПИРАТОРНОЙ ФУНКЦИИ НОСА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

С целью объективной оценки респираторной функции ВДП 66 детям с атопической БА была проведена передняя активная риноманометрия. Обострение АР было у 32 (48,5%) обследованных, ремиссия АР - у 34 (51,5%) пациентов. АР в виде монопатологии был выявлен у 20 (30,3%) обследованных детей, сочетание АР с НОЗ наблюдалось у 46 (69,7%) пациентов. В ходе исследования респираторной функции методом ПАРМ было установлено, что в целом для детей с атопической БА было характерно снижение назальной респираторной функции: средние значения СОП составили 576,7 (519,6; 633,8) см³/с. Различий между мальчиками (n=40) СОП- 565,8 (497,8; 633,9) см³/с и девочками (n=26) СОП - 593,4 (487,3; 699,4) см³/с в нашем исследовании не выявлено, p=0,64.

Анализ результатов ПАРМ с учетом периода АР выявил статистически значимое снижение респираторной функции носа в фазу обострения АР, по сравнению с пациентами в период ремиссии АР, p < 0,0001. В периоде ремиссии АР медианные значения СОП составили 734,5 (687,8; 781,2) см³/с, что соответствовало легкой степени назальной обструкции, в периоде обострения АР данные показатели составили 409,0 (339,1; 478,9) см³/с, что соответствовало назальной обструкции средней степени тяжести. Примеры риноманометрических исследований у детей с атопической БА и сопутствующей патологией ВДП представлены ниже на Рисунке 19.

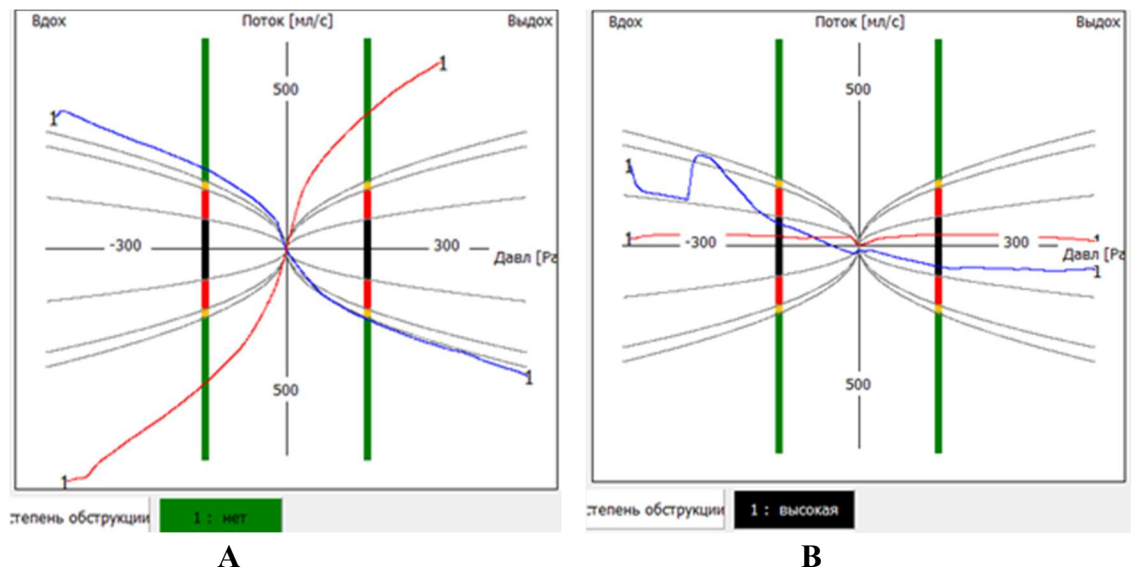


Рисунок 19 - Примеры диаграмм риноманометрического обследования пациентов с atopической БА.

Риноманометрия Диаграммы риноманометрического исследования (передняя активная риноманометрия, Rhino 31; Atmos, Германия): тонкая линия синего цвета — СОП левой половины носа, тонкая красная линия — СОП правой половины носа; слева — фаза вдоха, справа — фаза выдоха; вертикальные линии отображают диапазоны назальной проходимости: отрезок черного цвета — СОП в диапазоне от 0 до 200 см³/с, что соответствует высокой степени назальной обструкции; отрезок красного цвета — СОП в диапазоне от 200 до 400 см³/с, что соответствует средней степени назальной обструкции; отрезок желтого цвета — СОП от 400 до 455 см³/с, что соответствует низкой степени назальной обструкции; отрезок зеленого цвета — СОП более 455 см³/с, что соответствует нормальной назальной проходимости (отсутствие назальной обструкции);

А — клинический пример 1: пациент С., 8 лет; диагноз: «БА atopическая, средней степени тяжести, обострение (ASQ-5 — 4,6 балла, отсутствие контроля БА). Круглогодичный аллергический ринит, персистирующий, средней степени тяжести, обострение. Искривление носовой перегородки влево. Аденоидные вегетации II степени». СОП как слева (тонкая линия синего цвета), так и справа (тонкая линия красного цвета) попадает в диапазон от 0 до 200 см³/с, что свидетельствует о высокой степени назальной обструкции у данного пациента. У него же получены данные: TNSS — 8 баллов; SNOT-20 — 21 балл; назальная температура $t=33,4^{\circ}\text{C}$; СОП=108 см³/с; CC=1,39 Па/см³/с;

В — клинический пример 2: пациент А., 4 года, диагноз: «БА atopическая, легкое интермиттирующее течение, ремиссия (ASQ-5 — 0 баллов, контроль БА — полный). Круглогодичный аллергический ринит, интермиттирующий, легкое течение, ремиссия. Аденоидные вегетации II степени». СОП как слева (тонкая линия синего цвета), так и справа (тонкая линия красного цвета) попадает в диапазон более 455 см³/с, что свидетельствует об отсутствии назальной обструкции у данного пациента. У него же получены данные: TNSS — 1 балл; SNOT-20 — 7 баллов; назальная температура $t=35,6^{\circ}\text{C}$; СОП=592 см³/с; CC=0,25 Па/см³/с

При анализе взаимосвязи СОП с ростом обследованных детей установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между СОП и ростом пациентов как в полной когорте ($R=0,299$, $p=0,0148$), так и у пациентов с различным периодом АР. В период обострения корреляция между СОП и ростом тела была наиболее выражена ($n=32$, $R=0,71$, $p<0,0001$), тогда как в период ремиссии корреляция была ниже ($n=34$, $R=0,46$, $p=0,0058$). Графики линейной регрессии для пациентов с ремиссией АР и обострением АР показаны на Рисунке 20 сплошными линиями.

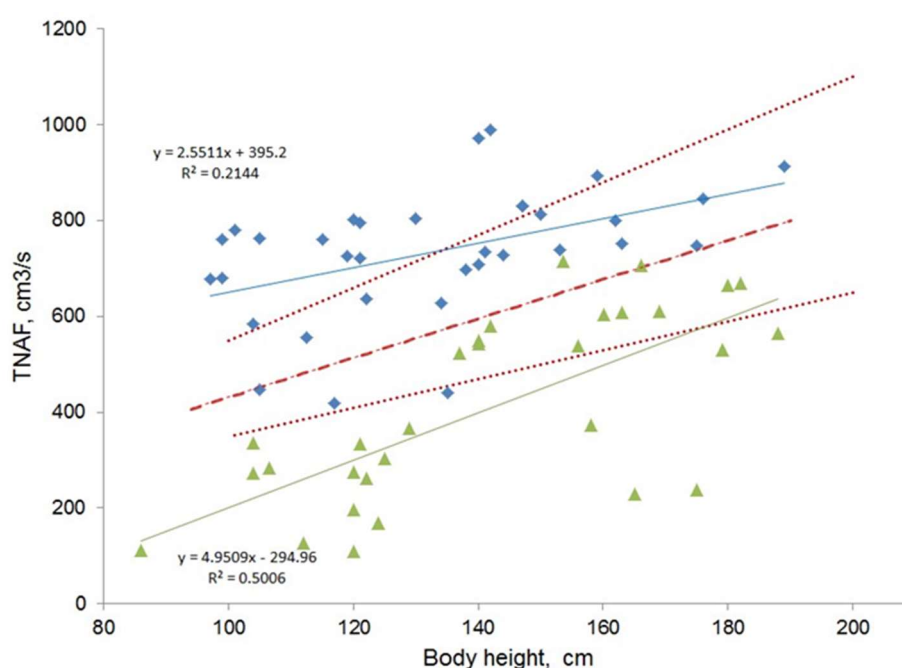


Рисунок 20 - Измеренные значения СОП в зависимости от роста детей.

Значения СОП для пациентов с БА в период ремиссии АР (синие квадраты) и период обострения АР (зеленые треугольники). Линейные регрессии для групп детей с ремиссией и обострением АР - сплошные линии с соответствующими выражениями регрессии. Красные пунктирные и точечные линии обозначают средние и контрольные интервалы для здоровых пациентов ($\text{среднее} \pm 2 \text{ SD}$).

Одним из важнейших вопросов при обсуждении результатов ПАРМ у детей является вопрос о референтных риноманометрических значениях и их зависимости от антропометрических параметров пациентов. В таблице значений ПАРМ, представленных А. Zapletal и J. Chalupova на основании измерений

назальной респираторной функции 192 здоровых детей, показаны регрессионные зависимости между СОП (в см³/с) и высотой тела h (в см) [251]. Хотя эта зависимость была опубликована в логарифмической форме, она имеет преимущественно линейный характер, и мы аппроксимировали ее линейным выражением: $\text{СОП} = 4,10483 h + 23,5735$ (1)

Доверительный интервал референтных значений СОП для здоровых пациентов показан на рисунке 19 пунктирными и точечными линиями ($\text{среднее} \pm 2\text{SD}$). В целом измеренные значения СОП у пациентов с обострением АР ниже референтных значений у здоровых, хотя у некоторых пациентов значения СОП сопоставимы со здоровыми детьми.

В периоде обострения АР взаимосвязь СОП и роста была выражена максимально. Возможно, это обусловлено тем, что чем меньше рост ребенка, тем меньше у него величина носовой полости, и тем больше лимитируется назальный поток в условиях аллергического воспаления, приводящего к отеку и воспалительной инфильтрации слизистой оболочки носовой полости. У детей с БА антропометрические данные, включая рост могут иметь взаимосвязь с тяжестью течения БА [102].

С целью нивелирования влияния возрастных и антропометрических данных на показатели СОП нами был разработан специальный индекс с учетом возраста пациентов. Учитывая наличие статистически значимой линейной зависимости между СОП и высотой тела, мы ввели индекс «СОП/рост», рассчитываемый как

$$\text{индекс «СОП/рост»} = (\text{СОП} - 23,574) / (4,1048 h). \quad (2)$$

Здесь, СОП-это измеряемый суммарный объёмный потока воздуха в см³/с, h -высота тела в сантиметрах, единицы измерения индекса «СОП/рост» - см²/с. Этот индекс включает в себя рост, но не возраст детей, а СОП, очевидно, зависит от размера полости носа пациента, которая в первую очередь связана с длиной тела ребенка [186]. Удобство индекса «СОП/рост» заключается в том, что он близок 1 у здоровых испытуемых независимо от их возраста и роста. На Рисунке 20 показаны наряду с интервалами здоровых пациентов, значения, полученные у

детей с atopической БА в различные периоды АР, Рисунок 20 [251]. Важно, что данный показатель позволяет сравнивать группы, объединяющие пациентов разного возраста и разных антропометрических характеристик.

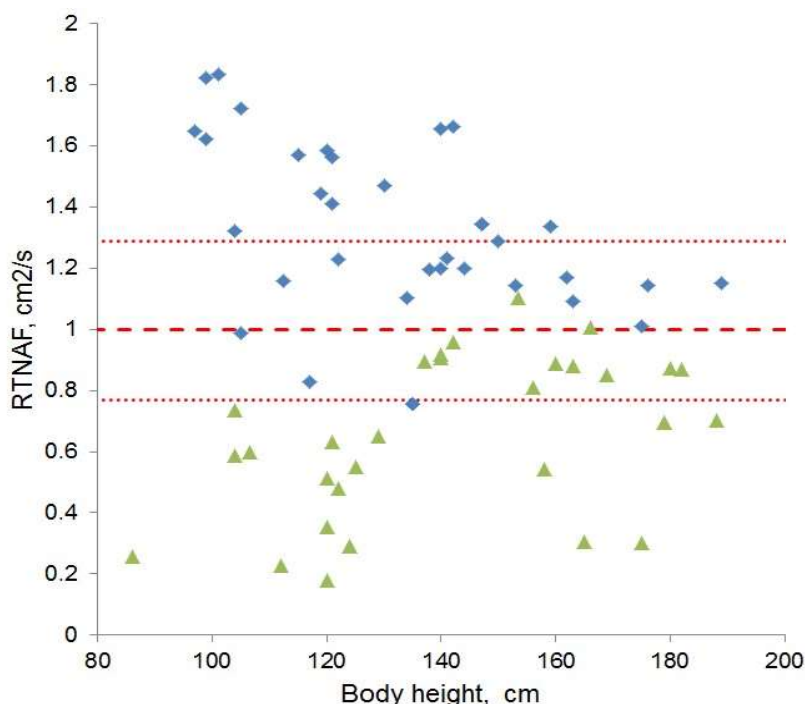


Рисунок 21 - Значения индекса «СОП/рост» для пациентов с БА в различные периоды АР.

Значения индекса «СОП/рост» для пациентов с БА в период ремиссии АР (синие квадраты) и период обострения АР (зеленые треугольники). Красные пунктирные и точечные линии референтные интервалы для здоровых пациентов (среднее \pm 2 SD).

Далее мы сравнили эти группы по значениям СОП и индекса «СОП/рост», чтобы оценить возможное влияние смещения пациентов разного возраста в исследуемых группах. Аналогично СОП, сравнение значений индекса «СОП/рост» между пациентами в различные периоды АР статистически значимо различались: медиана индекса «СОП/рост» составила 1,33(1,24; 1,43) см²/с у пациентов в период ремиссии АР и 0,64(0,55; 0,74) см²/с в период обострения АР, $p < 0,0001$.

В Таблице 16 показано сравнение клинических показателей назальных симптомов и бронхиальной проходимости (TNSS и ОФВ1), тяжести БА (ACQ-

5), а также риноманометрических показателей (СОП и индекса «СОП/рост») у пациентов с atopической БА в различные периоды АР, Таблица 15.

Таблица 15 - Показатели респираторной функции носа у детей с atopической бронхиальной астмы по данным передней активной риноманометрии, клиническая оценка симптомов аллергического ринита, оценка уровня контроля бронхиальной астмы и спирометрические показатели в период ремиссии и обострения аллергического ринита

Параметр	Все пациенты n=66	Период АР		Статистические различия между группами
		Ремиссия n=34	Обострение n=32	
TNSS, баллы	5,03 (4,41; 5,65)	3,97 (3,03; 4,90)	6,06 (5,39; 6,74)	$t = -3,73$ $p = 0,0004$ $W = 719,5$ $p = 0,002$
ОФВ1 (% ДВ)	94,7 (90,5; 98,8)	99,0 (93,2; 104,9)	90,1 (84,5; 95,7)	$t = 2,33$ $p = 0,026$ $W = 90,0$ $p = 0,039$
АСQ-5, баллы	0,60 (0,47; 0,74)	0,37 (0,25; 0,52)	0,83 (0,63; 1,02)	$t = -3,73$ $p = 0,0004$ $W = 733,5$ $p = 0,0009$
СОП (см ³ /с)	576,7 (519,6; 633,8)	734,5 (687,8; 781,2)	409,0 (339,1; 478,9)	$t = 7,98$ $p < 0,0001$ $W = 76,0$ $p < 0,0001$
Индекс СОП /рост см ² /с	0,99 (0,89; 1,10)	1,33 (1,24; 1,43)	0,64 (0,55; 0,74)	$t = 10,50$ $p < 0,0001$ $W = 27,0$ $p < 0,0001$

Установлена корреляционная взаимосвязь значений СОП с субъективной оценкой носовых симптомов по шкале TNSS ($R = -0,35$ при $p = 0,0054$). Связь между индексом «СОП/рост» и TNSS еще более значима и составила $R = -0,39$ при $p = 0,0015$. Это свидетельствует о более высокой корреляции назальных симптомов с индексом «СОП/рост» по сравнению с абсолютными значениями СОП и может указывать на определенные преимущества использования данного

индекса при оценке назальной респираторной функции у пациентов детского возраста.

В период ремиссии АР значения TNSS были ожидаемо ниже, чем в период обострения АР, $p = 0,0004$. Следует также отметить, что у пациентов с БА, имевших ремиссию АР выявлено снижение значений ACQ-5 по сравнению с пациентами с БА, имевшими обострение АР, $p = 0,0004$. Кроме того, у пациентов с БА в период ремиссии АР отмечены более высокие значениям ОФВ1 по сравнению с пациентами с БА, имевшими обострение АР, $p = 0,026$. Таким образом, как бронхиальная проходимость, так и клинические параметры контроля астмы были ниже в период обострения АР. Это согласуется с концепцией «Единые дыхательные пути - единая болезнь».

Статистически значимая корреляция между значениями СОП и результатами теста ACQ-5 в рассматриваемой выборке не обнаружена, $R = -0,21$, $p = 0,098$. Однако была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между СОП и ОФВ1, $R = 0,34$, $p = 0,044$. Корреляция между индексом «СОП/рост» и теми же параметрами, ACQ-5 и ОФВ1, была более значима, $R = -0,28$, $p = 0,025$ и $R = 0,37$, $p = 0,003$ соответственно.

Таким образом, при использовании индекса «СОП/рост» нами установлена значимая корреляционная взаимосвязь проходимости носа с уровнем контроля БА у детей при учете антропометрических данных пациентов.

При анализе результатов ПАРМ в период ремиссии АР у детей с различными вариантами патологии ВДП установлено, что наилучшие показатели назального респираторного потока были у пациентов с изолированным АР, не имеющих сочетания с НОЗ. Наименьшие абсолютные значения СОП были выявлены у детей, имевших комбинации АР и ГГМ и АР с ГГМ и АВНС, Таблица 16.

Таблица 16 - Суммарный объемный поток (см³/с) у пациентов с БА с учетом периода АР и структуры патологии ВДП.

Период АР	Группа 1 АР	Группа 2 АР+ГГМ	Группа 3 АР+АВНС	Группа 4 АР+ГГМ+АВНС	Статистика Группы 1, 2, 3, 4
Без учета периода <i>n</i> = 66	771,0 (711,9;830,0) <i>n</i> =20	456,1 (391,9;520,0) <i>n</i> =17	609,6 (536,3;682,9) <i>n</i> =13	435,3 (369,3;501,4) <i>n</i> =16	F=12,75 p <0,0001 KWT=25,9 p <0,0001
Ремиссия <i>n</i> = 34	811,0 (768,0;853,9) <i>n</i> =15	654,8 (599,3;710,3) <i>n</i> =9	745,2 (670,5;819,7) <i>n</i> =5	638,0 (563,5;712,5) <i>n</i> =5	F=4,82 p=0,0074 KWT=12,2 p=0,007
Обострение <i>n</i> = 32	650,8 (567,1;734,6) <i>n</i> =5	232,5 (166,3;298,7) <i>n</i> =8	524,9 (458,7;591,1) <i>n</i> =8	343,2 (286,8;399,7) <i>n</i> =11	F = 13,9 p <0,0001 KWT=18,0 p = 0,0004
Статистика (обострение / ремиссия)	F=12,31 p=0,0025 KWT=8,55 p = 0,0034	F=53,5 p <0,0001 KWT=12,0 p = 0,0005	F=13,28 p=0,0039 KWT=7,76 p = 0,005	F=10,71 p=0,0056 KWT=6,5 p = 0,011	

Между группой пациентов с изолированным АР и детьми, имевшими сочетание АР с ГГМ, а также сочетание АР с ГГМ и АВНС выявлены статистически значимые различия в абсолютных значениях СОП, Таблица 17.

Таблица 17 - Межгрупповые различия величины назального потока (абсолютных значений СОП) у пациентов с бронхиальной астмой и назальными симптомами с учетом структуры патологии верхних дыхательных путей и периода аллергического ринита

Сравнение групп	Ремиссия АР		Обострение АР	
	различия	+/-предел ^a	различия	+/- предел ^a
1-2	156,2	99, 3	418,3	150,9
1-3	65,8	121,6	125,9	150,9
1-4	173,0	121,6	307,6	142,8
2-3	-90,4	131,3	-292,4	132,4
2-4	16,8	131,3	-110,7	123,1
3-4	107,2	148,9	181,7	123,1

Различия между группами статистически значимы (выделены жирным шрифтом), если их различие превышает предельное значение.

Возможно, межгрупповое различие у этих пациентов было отчасти связано с тем, что дети с ГГМ были в целом младше и имели меньший рост, чем дети без ГГМ. Возраст и рост детей с ГГМ составили 6,9 (5,7; 8,2) года и 124,6 (117,4; 131,9) см соответственно. Возраст и рост тела детей без ГГМ составляли 10,8 (9,3; 12,3) лет и 150,3 (141,3; 159,2) см соответственно. Различия как в возрасте, так и в росте тела между этими группами были статистически значимы, $p=0,00002$.

В периоде ремиссии АР наиболее благоприятные характеристики респираторной функции носа при анализе индекса «СОП/Рост» выявлены у детей с изолированным АР, что согласуется с результатами, полученными при анализе абсолютных значений СОП, Таблица 18.

Таблица 18 - Индекс «СОП/рост» (см²/с) у пациентов с бронхиальной астмой с учетом периода аллергического ринита и структуры патологии верхних дыхательных путей

Период АР	Группа 1 АР	Группа 2 АР+ГГМ	Группа 3 АР+АВНС	Группа 4 АР+ГГМ+АВНС	Статистика Группы 1, 2, 3, 4
Без учета периода $n = 66$	1,29 (1,17; 1,42) $n=20$	0,94 (0,81; 1,07) $n=17$	0,94 (0,78; 1,09) $n=13$	0,74 (0,60; 0,87) $n=16$	$F = 6,49$, $p = 0,007$ $KWT = 15,46$ $p = 0,0015$
Ремиссия $n = 34$	1,42 (1,32; 1,52) $n=15$	1,36 (1,24; 1,48) $n=9$	1,22 (1,05; 1,39) $n=5$	1,12 (0,96; 1,29) $n=5$	$F = 2,00$, $p = 0,14$ $KWT = 5,7$ $p = 0,12$
Обострение $n = 32$	0,91 (0,77; 1,06) $n=5$	0,47 (0,36; 0,58) $n=8$	0,76 (0,65; 0,87) $n=8$	0,56 (0,46; 0,65) $n=11$	$F = 5,57$, $p = 0,004$ $KWT = 11,05$ $p = 0,01$
Статистика (обострение / ремиссия)	$F = 21,13$ $p = 0,002$ $KWT = 10,7$ $p = 0,001$	$F = 46,4$ $p < 0,0001$ $KWT = 12,0$ $p = 0,0005$	$F = 20,30$ $p = 0,0009$ $KWT = 8,59$ $p = 0,003$	$F = 14,22$ $p = 0,0021$ $KWT = 7,1$ $p = 0,008$	

При этом статистически значимое снижение индекса «СОП/Рост» отмечено лишь в группе детей, имеющих сочетание АР с ГГМ и АВНС по сравнению с пациентами, имеющими изолированный АР. Различий в величине

индекса «СОП/Рост» у детей с изолированным АР и у детей, имеющих сочетание АР с ГГМ не установлено, различия между детьми, имеющими изолированное течение АР и детьми, имеющими сочетание АР с АВНС имели характер тенденции. Это может свидетельствовать об относительной компенсации назальной респираторной функции у детей в периоде ремиссии АР с наличием одного варианта сочетанной патологии ВДП, Таблица 19.

Таблица 19 -Межгрупповые различия величины назального потока (значений индекса «СОП/Рост») у пациентов с бронхиальной астмой с учетом структуры патологии верхних дыхательных путей и периода аллергического ринита

Сравнение групп	Ремиссия АР		Обострение АР	
	различия	+/- предела	различия	+/- предела
1-2	0,061	0,216	0,445	0,255
1-3	0,200	0,266	0,156	0,255
1-4	0,298	0,266	0,356	0,241
2-3	0,139	0,289	-0,289	0,223
2-4	0,240	0,289	-0,090	0,208
3-4	0,098	0,328	0,199	0,208

Различия между группами статистически значимы (выделены жирным шрифтом), если их различие превышает предельное значение.

В периоде обострения АР при анализе абсолютных значений СОП установлено, что показатели назального потока во всех 4-х группах пациентов были достоверно ниже, чем в периоде ремиссии АР, Таблица 17.

При рассмотрении величин в целом выявлены аналогичные закономерности). Изменения индекса «СОП/Рост» в период обострения АР относительно группы детей с изолированным АР были статистически значимы для всех групп, кроме группы детей, имевших сочетание АР и АВНС, Таблица 19.

Наименьшие значения как СОП, так и индекса «СОП/рост» в период обострения АР были обнаружены у детей с сочетанием АР с ГГМ. Несколько меньшее снижение дыхательной функции носа выявлено у детей с сочетанием

АР с ГГМ и АВНС. Таким образом, в нашем исследовании установлено, что максимальный вклад в формирование носовой обструкции при обострении АР вносила ГГМ, влияние АВНС на показатели проходимости носа при обострении АР было менее выражено.

Таким образом, для детей с atopической БА характерно снижение назальной респираторной функции. Риноманометрические исследования у детей с БА и назальными симптомами имеют четкую зависимость выраженности назальной обструкции от фазы АР (ремиссия или обострение).

Мультиморбидная патология ВДП способствует ухудшению респираторной функции у детей с atopической БА. На состояние назальной респираторной функции максимально негативное влияние оказывает ГГМ, более выраженное в период обострения АР. Влияние АВНС, преимущественно в виде ИНП, на назальную респираторную функцию не являлось очевидным, что могло быть обусловлено компенсаторными возможностями одной из половин носа.

При анализе показателей ПАРМ важно учитывать влияние антропометрических показателей пациента на параметры назального респираторного потока. Оценка индекса «СОП/рост» позволяет нивелировать влияние роста ребенка на показатели ПАРМ и может использоваться в качестве косвенного показателя, для стандартизации оценки показателей ПАРМ у детей с atopической БА.

Интерпретация показателей ПАРМ у детей с БА и назальными симптомами должна учитывать весь реальный спектр имеющейся патологии ВДП у данной категории пациентов.

3.5 ХАРАКТЕРИСТИКИ ВОСПАЛЕНИЯ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.5.1 Риноцитологическая характеристика

В клинической практике широко применяется исследование риноцитограмм в виду простоты, доступности и информативности этого метода. Задачей этого фрагмента исследования было изучить характер изменений показателей риноцитограмм у детей с различным течением атопической БА и АР. Нами проведено исследование мазков-отпечатков со слизистой оболочки носовых раковин у 95 пациентов с БА и 15 детей без хронической бронхолегочной патологии.

При анализе риноцитограмм выявлено, что у 67 (70,5%) пациентов с БА преобладал нейтрофильный фенотип риноцитограмм, что статистически значимо ниже доли детей с повышенным содержанием эозинофилов в риноцитограммах, $p < 0,0001$. Умеренное количество эозинофилов 5-20% было у 18 обследованных (18,9%). И лишь у 10 детей (10,6%) риноцитограммы отличались высоким (>20%) содержанием эозинофилов. Повышенное содержание эозинофильных лейкоцитов в риноцитограммах в период обострения АР ($n = 70$) было выявлено у 21 (30 %) и в период ремиссии АР ($n=25$) у 7 (28%), $p > 0,05$.

У пациентов контрольной группы эозинофильные лейкоциты в риноцитограммах были у 3 пациентов, при этом содержание их не превышало 5%. В целом, в ходе исследования было отмечено, что эозинофильный фенотип риноцитограмм достоверно чаще встречался у детей с атопической БА, чем у пациентов контрольной группы, $p = 0,01$.

У пациентов с атопической БА в риноцитограммах было выявлено повышенное содержание клеток эпителия, Таблица 20.

Таблица 2 - Содержание эпителиоцитов в риноцитограммах у пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе

Диагноз	Число пациентов, абс. (%)	
	Содержание эпителиоцитов	
	низкое	повышенное
Бронхиальная астма, (n=95)	15 (15,8)	80 (84,2)
Контрольная группа, (n=15)	10 (66,7)	5 (33,3)
Статистика	Z=4,04, p=0,0001	

Повышенное содержание эпителиоцитов в назальном секрете статистически чаще обнаруживалось в мазках-отпечатках у пациентов с атопической БА, чем у детей контрольной группы, $p = 0,0001$.

В целом, для детей с БА был характерен как эозинофильный, так нейтрофильный тип риноцитограмм. Наличие или отсутствие эозинофилов в риноцитограммах не может оцениваться как основной дифференциальный признак аллергического воспаления. Однако данный показатель может рассматриваться как маркер отличия от здоровых детей. По нашему мнению, при анализе цитологии носового секрета необходимо учитывать количество эпителиальных клеток. Повышенная десквамация назального эпителия у детей с атопической БА может приводить к повышению проницаемости слизистой оболочки носа для аллергенов и тем самым усугублять течение БА.

3.5.2 Содержание назального оксида азота

Для оценки активности аллергического воспаления его нами был проведен анализ содержания в выдыхаемом назальном воздухе методом прямой сенсорной детекции оксида азота (NO), который является общепринятым биомаркером аллергического воспаления [155].

Обследовано 40 детей с БА различной тяжести, средний возраст $12,6 \pm 4,6$ лет. Контрольную группу составили 10 пациентов, не имеющих симптомов респираторной аллергии.

Содержание назального NO у детей с БА и АР составило в среднем 107 ± 3 ppb. Уровень назального NO в выдыхаемом воздухе у пациентов без патологии

респираторного тракта был статистически ниже и составил в среднем 92 ± 5 ppb. В Таблице 21 приведен статистический анализ выборок измеренных концентраций назального NO у детей с БА и в контрольной группе.

Таблица 21 - Сопоставление измеренных концентраций назального оксида азота у здоровых и у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом

	Назальный NO, ppb	
	Здоровые	БА и АР
Число измерений (пациентов)	n=10	n =47
Среднее \pm СО среднего	92 ± 5	107 ± 3
Медиана	90	106
Размах выборки	68–132	52–154
Стандартное отклонение	17	22
Критерии сравнения выборок:		
Стьюдента (равенство средних)	$t = -2,10, p = 0,040$	
Манн-Уитни (равенство медиан)	$W = 348,5, p = 0,018$	
Колмогоров (сходство выборок)	$KS = 1,44, p = 0,031$	

Приведенные в таблице результаты свидетельствуют, что содержание назального NO у здоровых и больных значительно различаются между собой.

Было проведено сопоставление степени выраженности основных симптомов АР (ринореи и отека слизистой оболочки) и содержания NO в выдыхаемом назальном воздухе. Установлено, что по мере усиления ринореи возрастало содержание назального NO, Таблица 22.

Таблица 22 - Содержание назального оксида азота у пациентов с бронхиальной астмой с различной выраженностью ринореи.

	Назальный NO, ppb		
	Без ринореи	Ринорея умеренная	Ринорея выраженная
Число измерений (пациентов)	n=19	n=18	n=15
Среднее \pm СО среднего	95 \pm 3, 4	107 \pm 6,9	121 \pm 6
Размах выборки	68–127	52–187	71–150
Стандартное отклонение	14,8	29,6	21,9
Критерий Фишера	F = 5,47, p = 0,007		

Наличие назальной обструкции, в целом, сопровождалось более высоким уровнем содержания NO в назальном воздухе, однако, степень выраженности назальной обструкции не оказала влияния на уровень NO, Таблица 23.

Таблица 23 - Содержание назального NO у пациентов с различной выраженностью отека слизистой оболочки носа

	Назальный NO, ppb		
	Отека нет	Отек умеренный	Отек выраженный
Число измерений (пациентов)	n=14	n=19	n=19
Среднее \pm СО среднего	94 \pm 4,1	116,2 \pm 5,8	112,8 \pm 5,2
Размах выборки	52 – 109	86 – 187	71 – 145
Стандартное отклонение	15,3	25,2	22,5
Критерий Фишера	F = 8,07, p = 0,001		

По нашему мнению, снижение значений NO в выдыхаемом назальном воздухе, по мере увеличения отека слизистой оболочки носовой полости, обусловлено нарушением функционирования соустьев ОНП, что может

приводить к затруднению диффузии высоких концентраций оксида азота из параназальных синусов в полость носа.

Уровень назального NO в группе больных с АР и БА достоверно выше, чем в группе здоровых, что свидетельствует о повышении продукции назального NO у пациентов с БА. Выявлена корреляция между выраженностью различных симптомов АР, а соответственно и тяжестью течения АР, и уровнем NO.

Таким образом, определение содержания NO в назальном выдыхаемом воздухе по предложенной методике отражает закономерности течения патологических процессов, характерные для пациентов с аллергическими заболеваниями, что может быть учтено для определения адекватной таргетной терапии и свидетельствует о целесообразности использования данного метода диагностики в клинической практике.

3.5.3 Эндоназальная температура

Известно, что для БА характерна взаимосвязь с хроническими воспалительными процессами в слизистой оболочке носа, лежащими в основе таких заболеваний как АР, хронический риносинусит, аденоидит, полипозный риносинусит [116, 134, 150, 169]. В процессе верификации патологии ВДП у пациентов с БА возникают сложности, обусловленные полисимптомностью и многогранностью патогенеза заболеваний, имеющих в основе хроническое воспаление слизистой оболочки носа и сопровождающихся симптомом назальной обструкции. Предполагается, что температура в дыхательных путях может служить маркером воспаления и ремоделирования слизистой оболочки [195].

Целью этого фрагмента исследования стало изучение температуры слизистой оболочки носа у детей с БА и АР, измеренной бесконтактным методом, как потенциального метода для дифференциальной диагностики фенотипов назального воспаления.

Было обследовано 93 ребенка с atopической БА – 59 мальчиков и 31 девочка. Средний возраст, обследованных детей с БА составил $9,0 \pm 4,1$ лет.

Группу сравнения составили 35 здоровых детей – 21 мальчик и 14 девочек, средний возраст - $9,8 \pm 4,2$ лет.

В ходе исследования были установлены различия значений эндоназальной температуры между группами, что отражено в Таблице 24 ниже.

Таблица 24- Значения эндоназальной температуры и температуры тела у пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе (Me (Q1; Q3))

Температура° С	Основная группа БА	Группа сравнения	Статистика
	n=93	n=35	
Тела	36,55 (36,45; 36,65)	36,58 (36,40; 36,76)	W=238; p=0,5
Эндоназальная	34,1 (33,7; 34,4)	35,4 (34,97;35,85)	t = 2,8 p=0,006 W=253,0 p=0,001

Статистический анализ продемонстрировал, что уровень назальной температуры в группе сравнения был выше, чем у пациентов с БА, при сопоставимой температуре тела.

Нами установлено, что эндоназальная температура у пациентов с БА имела отрицательную корреляционную взаимосвязь со значениями теста SNOT-20 корреляцию со значениями теста SNOT-20 ($R=-0,32$; $p=0,02$), анализ взаимосвязи эндоназальной температуры с симптомами АР, оцененных по шкале TNSS, продемонстрировал тенденцию к снижению эндоназальной температуры, по мере усиления симптомов АР, Таблица 25.

Таблица 25 - Корреляционные взаимосвязи назальной температуры (t, °C) с количественной оценкой назальных симптомов (TNSS и SNOT-20, баллы)

Показатели	Коэффициент корреляции R	p
SNOT-20	-0,32	0,02
TNSS	-0,17	0,22

Установлено, что у пациентов с БА в стадии обострения АР имели место более низкие значения температуры слизистой оболочки носа, чем у детей в стадии ремиссии АР. Медианные значения в период обострения составили 33,8 (33,3; 34,2) °С и в период ремиссии 34,7 (34,2; 35,1) °С, $p=0,004$, Таблица 26 и Рисунок 22.

Таблица 26 - Значения температуры у пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии и обострения аллергического ринита

Температура (°С)	Ремиссия АР	Обострение АР	Статистика
	n=39	n=54	
Эндоnazальная	34,7 (34,2; 35,1)	33,8 (33,2; 34,2)	$t = 2,3 \ p = 0,004$ $W = 645,0 \ p = 0,002$

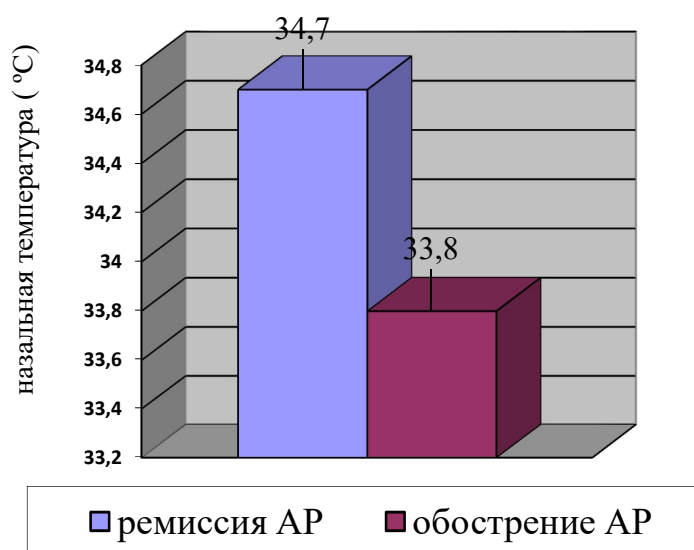


Рисунок 22 - Значения эндоnazальной температуры у пациентов с бронхиальной астмой в период ремиссии и обострения аллергического ринита.

У 19 (21,1%) обследованных детей с atopической БА наряду с АР имели место признаки инфекционного воспаления слизистой оболочки носа, что характеризовалось гиперемией слизистой оболочки носа, наличием слизисто-гнойных и гнойных выделений в носовых ходах. Для детей этой группы были зарегистрированы достоверно более высокие значения эндоnazальной

температуры по сравнению с детьми, имевшими клинические проявления только АР. Медианные значения назальной температуры у детей с наличием инфекционного воспаления слизистой оболочки носа составили 36,0 (35,6; 36,4) °С, а у детей без инфекционного воспаления средние значения были 33,7 (33,4; 33,9) °С, $p < 0,0001$, Таблица 27 и Рисунок 23.

Таблица 27- Значения температуры у пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием инфекционного воспаления слизистой оболочки носа

	Нет воспаления (n=71)	Есть воспаление (n=19)	Статистика
Эндонозальная температура (°С)	33,6 (33,3; 33,9)	36,0 (35,6; 36,4)	$t = -7,2$ $p < 0,0001$ $W=1347,5$ $p < 0,0001$

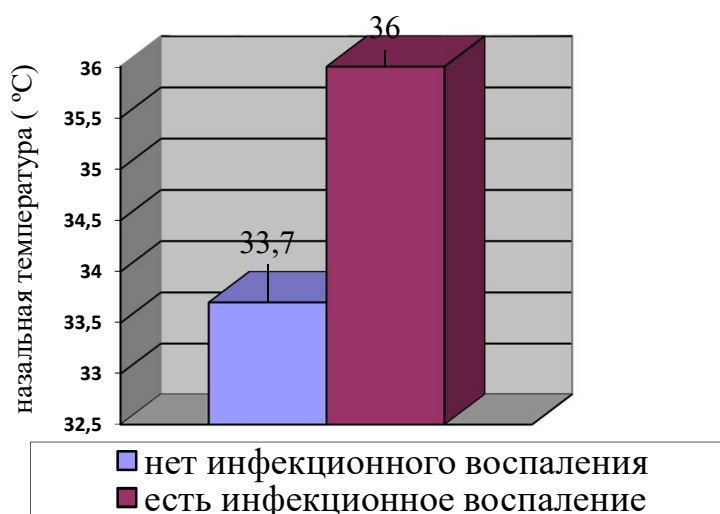


Рисунок 23 - Значения температуры у пациентов с бронхиальной астмой с наличием и отсутствием инфекционного воспаления слизистой оболочки носа.

Из Таблицы 24 и Рисунка 23 видно, что у детей с наличием инфекционного воспаления имело место статистически значимо более высокие значения эндонозальной температуры по сравнению с детьми, не имевшими инфекционного воспаления, $p < 0,0001$.

3.5.4 Содержание биомаркеров аллергического воспаления в носовом секрете

С целью уточнения иммуногенеза воспаления слизистой оболочки носовой полости у 29 детей с atopической БА нами было проведено изучение содержания общего IgE и у 41 пациента содержания IL4 в носовом секрете в различные периоды АР. Пациенты с наличием инфекционного воспаления носа из исследования были исключены.

В ходе исследования носового секрета у пациентов с atopической БА и АР было установлено, что период обострения АР ($n = 19$) характеризовался более высоким содержанием IgE в назальном секрете, медианные значения составили 115,6 (49,9; 181,2) Ме/мл, а в период ремиссии АР ($n=10$) отмечено статистически значимо более низкое содержание назального IgE, средние значения составили 24,9 (6,2; 43,7) Ме/мл, $p = 0,048$, Рисунок 24.

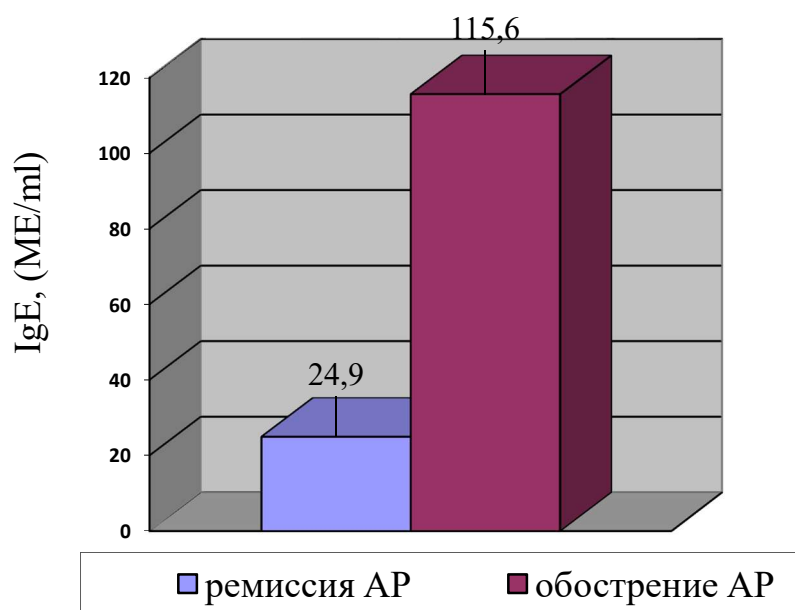


Рисунок 24 - Содержание назального IgE (Ме/мл) у детей с atopической бронхиальной астмой в различные периоды аллергического ринита.

Анализ содержания IL4 в носовом секрете 41 пациента с atopической БА в различные периоды АР продемонстрировал статистически значимое повышение концентрации назального IL4 у пациентов в период обострения АР ($n=25$),

медианные значения составили 109,7 (54,2; 165,2) пг/мг, по сравнению с детьми в период ремиссии АР (n= 16), у которых средние значения были 34,4 (12,0; 56,8) пг/мг, $p = 0,036$, Рисунок 25.

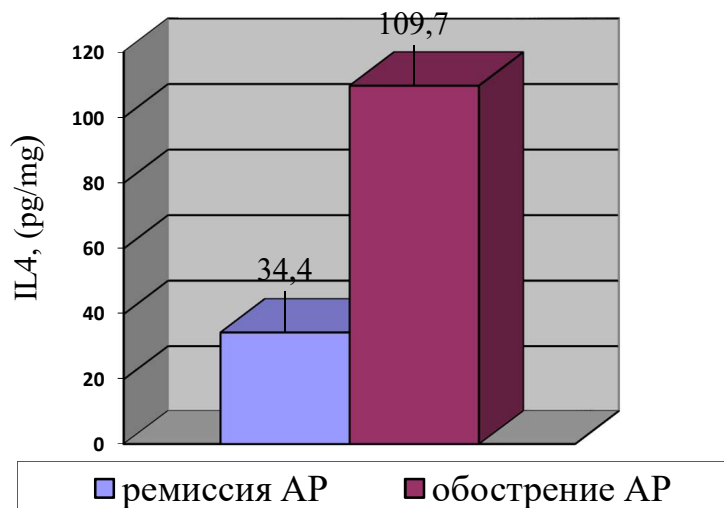


Рисунок 25 - Содержание назального IL4 (пг/мг) у детей с atopической бронхиальной астмой в различные периоды аллергического ринита.

Таким образом, активация аллергического воспаления в слизистой оболочке носа у детей с atopической БА сопровождалась повышением содержания общего IgE и IL 4 в носовом секрете.

Анализ результатов содержания IgE и IL 4 в носовом секрете выявил наличие между ними статистически значимой взаимосвязи. Коэффициент корреляции $R = 0,44$ при $p = 0,02$, Рисунок 26

Plot of Fitted Model
 $\text{Interleukin 4 (pg/mg)} = 67,2345 + 0,465315 \cdot \text{Immunoglobulin E (Me/mg)}$

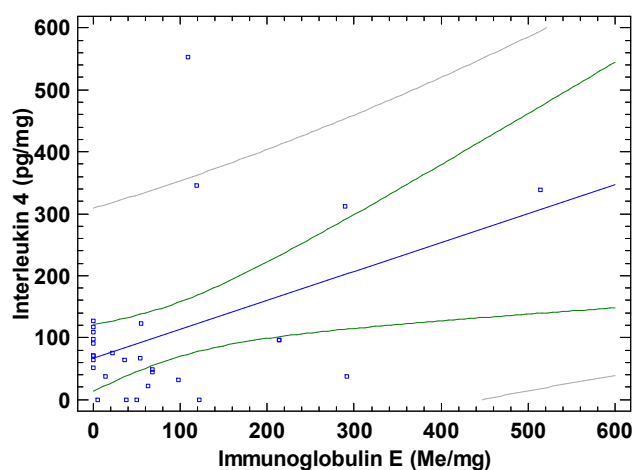


Рисунок 26 - Корреляционные взаимосвязи содержания IgE (Ме/мг) и IL4 (пг/мг) у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Изучение взаимосвязи эндоназальной температуры с содержанием IL 4 в носовом секрете продемонстрировало наличие между ними статистически значимой корреляции, Коэффициент корреляции $R=0,44$ при $p=0,02$, Рисунок 27.

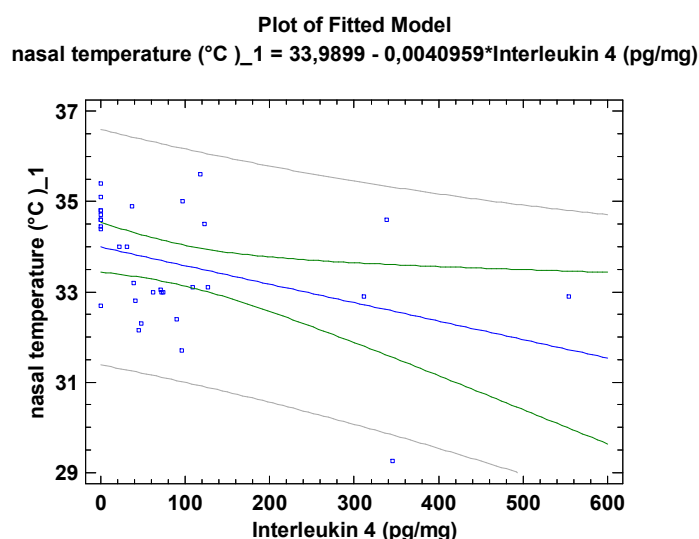


Рисунок 27 - Корреляционные взаимосвязи значений эндоназальной температуры (°C) и содержания интерлейкина 4 (пг/мг) в носовом секрете у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

В то же время, корреляционной взаимосвязи эндоназальной температуры с содержанием назального IgE в нашем исследовании не установлено, $R=0,04$ при $p=0,84$, Рисунок 28.

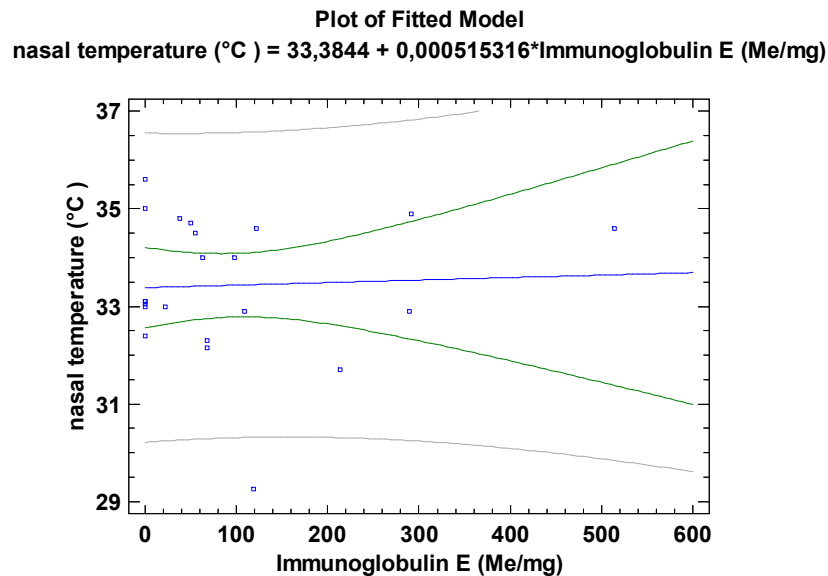


Рисунок 28 - Корреляционные взаимосвязи значений эндоназальной температуры (°C) и содержания иммуноглобулина Е (Ме/мг) в носовом секрете у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.

Таким образом, значимое понижение назальной температуры у пациентов с БА и АР, коррелирующее с содержанием в назальном секрете IL4, обнаруженное в нашем исследовании, позволяет предположить, что аллергическое воспаление, являющееся патогенетической основой АР, характеризуется процессами, не свойственными классическому воспалению, в частности, отсутствием повышения температуры. Это требует детального исследования, так как в основе этого явления могут лежать определенные закономерности, характеризующие аллергическое воспаление в целом. Возможно, именно единые патофизиологические механизмы аллергического процесса обуславливают тенденцию к гипотермии слизистой оболочки полости носа у пациентов с АР и БА и лежат в основе непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов, характерной для многих данных пациентов [24]. Кроме того, это может способствовать детализации фармакологических

механизмов антилейкотриеновых препаратов, являющихся патофизиологическими антагонистами нестероидных противовоспалительных средств.

Назальная термометрия, таким образом, может рассматриваться и как средство дифференциальной диагностики фенотипов назального воспаления. Преимуществами ИК-термометрии являются ее неинвазивность и низкая стоимость. Однако в настоящее время бесконтактная термометрия для определения эндоназальной температуры пока не стала оптимальным и универсальным методом. Это обусловлено необходимостью четко выполнять поддержание внешних условий — температуры и влажности окружающего воздуха, а также требованием измерять назальную температуру только в фазу выдоха (необходимость унификации измерений), что затрудняет внедрение метода в широкую медицинскую практику.

Использование бесконтактной эндоназальной термометрии имеет клиническую целесообразность, но для широкого внедрения метода в клиническую практику требуется дальнейшее его совершенствование.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хронические заболевания дыхательных путей в настоящее время имеют большое распространение и представляют важную проблему для системы общественного здравоохранения [204, 250]. Данные заболевания часто дебютируют в детском возрасте и далее у большинства пациентов сохраняются во взрослой жизни [235]. Так по данным эпидемиологических исследований БА страдают в различных регионах от 5 до 20% детского населения [16, 66, 97, 152, 230].

Основу лечения БА составляет комплексная противовоспалительная терапия, однако, в ряде случаев имеет место торпидность к проводимой терапии [203]. Высокая коморбидность астмы с заболеваниями ВДП является одним из возможных факторов недостаточного уровня контроля течения БА. Большинство исследований сосредоточено на изучении коморбидности АР и БА. Однако АР, как отмечено в докладе целевой группы Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии «Мультиморбидность аллергического ринита у взрослых», редко встречается изолированно и его необходимо рассматривать в контексте с многочисленными сопутствующими расстройствами [240]. Особое внимание при этом, согласно недавним исследованиям, следует уделять сочетанию АР с патологическими изменениями, способствующими назальной обструкции, прежде всего АВНС, ГГМ и их сочетанию [64, 199]. В последние годы появились исследования, доказывающие негативное влияние обструктивных болезней носа на течение и результаты терапии АР [5, 50, 184, 199]. Однако в исследованиях, посвящённых изучению взаимовлияния БА и АР обструктивные нарушения ВДП часто намеренно выводятся из рассмотрения, что сужает область исследования [158].

Изучение литературы, посвященной анализу состояния ВДП у детей с БА, выявило отсутствие научных исследований, связанных с комплексной оценкой и видеоэндоскопической детализацией патологии полости носа и носоглотки у данной категории больных [191, 192].

В процессе верификации патологии ВДП у пациентов с БА возникают сложности, обусловленные полисимптомностью и многогранностью патогенеза заболеваний, имеющих в основе хроническое воспаление слизистой оболочки носа, что требует внедрения дополнительных методов диагностики аллергического воспаления.

Таким образом, в нашей работе мы посчитали необходимым провести комплексную клиническую, инструментальную, функциональную и лабораторную оценку состояния ВДП у детей с atopической БА, а также разработать рекомендации по совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи детям с atopической БА.

С этой целью нами поведено обследование 358 пациентов с atopической БА в сочетании с патологией ВДП, проходивших обследование и лечение на базе ГБУЗ НО «ДГКБ №1» г. Нижнего Новгорода.

В ходе проведенного нами исследования установлено, что у всех обследованных детей с БА имели место патологические нарушения со стороны ВДП. Течение atopической БА у обследованных нами пациентов в 100% случаев сопровождалось АР, что отражает вовлечение верхних отделов респираторного тракта в процесс аллергического воспаления при atopической БА и согласуется с результатами, полученными в исследовании M.S. Blaiss [101]. АР, как монопатология ВДП, был установлен нами у 42 (11,7%) детей с БА. У остальных детей с atopической БА детальное исследование состояния ВДП с применением видеоэндоскопии позволило установить мультиморбидный характер патологии ВДП. Наиболее распространенной патологией ВДП у детей с atopической БА в ходе нашего исследования была патология лимфоэпителиального кольца глотки. Патология ГМ при проведении видеориноэндоскопии выявлена у 219 (61,2%) пациентов с БА. Поскольку распространенность ГМ имеет возрастные закономерности, был проведен анализ частоты встречаемости ГМ у детей с БА различных возрастных групп.

По данным видеориноэндоскопии, ГМ встречалась ожидаемо чаще у детей с БА дошкольного и младшего школьного возраста - 86 (86,9%) и 84 (73%)

детей соответственно, чем среди пациентов старшей возрастной группы, где ГГМ присутствовала у 39 (47%) детей, $p < 0,0001$. Однако отсутствие редукции ГМ отмечалось у даже у некоторых подростков -10 (16%).

В контрольной группе ГГМ диагностирована у 31 (28,7%) ребенка, что статистически значимо реже, чем среди пациентов с БА, $p=0,006$. Проведенные видеориноэндоскопические исследования подтвердили взаимосвязь степени ГГМ с возрастом как у детей контрольной группы (не имеющих БА), так и у пациентов с БА. Однако для детей с БА во всех возрастных группах была характерна бóльшая степень ГГМ, чем у пациентов контрольной группы.

У 52 (14,5%) детей с атопической БА на фоне АР был диагностирован неспецифический инфекционный ринит. В контрольной группе неспецифический инфекционный ринит был диагностирован у 3 (2,8%) пациентов, что ниже доли детей с данной патологией у детей при атопической БА, $p=0,001$.

В ходе исследования у 33 (9,2 %) детей с БА были диагностированы гипертрофические изменения слизистой оболочки носовой полости. В контрольной группе детей с гипертрофическими изменениями слизистой оболочки носа выявлено не было. При этом у 29 (87, 9%) пациентов с БА отмечено сочетание гипертрофических изменений слизистой оболочки носа с нарушением архитектоники внутриносовых структур (деформации носовой перегородки, аномалии строения и расположения структур остеомеатального комплекса). В целом среди пациентов, принимавших участие в исследовании, у 179 (50, 0%) пациентов с БА были выявлены АВНС, что достоверно чаще, чем у детей без БА, $p < 0,0001$.

Мультиморбидная патология полости носа была выявлена нами более чем у половины обследованных пациентов с БА. Две нозологические единицы (включая АР) были установлены у 171 (47,8%) пациентов с БА. Три нозологические единицы (АР в сочетании с еще двумя вариантами патологии носа) – у 117 (32,7%) детей с БА, у 22 (6,2%) детей с БА имело место сочетание

четырёх нозологических вариантов патологии полости носа, у 6 (1,7%) пациентов отмечено сочетание пяти нозологических вариантов патологии ВДП.

Несмотря на явное преобладание в структуре патологии ВДП у детей с БА патологических изменений, связанных с полостью носа и носоглоткой, у части детей были диагностированы патологические изменения со стороны глотки и гортани. У 58 (16,2%) детей были выявлены признаки гипертрофии небных миндалин, у 40 (11,2%) пациентов имел место хронический компенсированный тонзиллит, у 3 (0,8%) пациентов хронический фарингит и у 9 (2,5%) пациентов хронический ларингит. Несомненно, патология фаринголарингеальной зоны у пациентов с БА требует внимания с позиций дифференцирования генеза таких симптомов БА, как кашель.

В группе сравнения мультиморбидную патологию ЛОР органов диагностировали достоверно реже, чем у детей с atopической БА, $p < 0,0001$.

Таким образом, у всех обследованных детей с БА были выявлены патологические нарушения со стороны ВДП. Наиболее частым коморбидным состоянием ВДП у пациентов с atopической БА был АР, который присутствовал у всех обследованных детей 358 (100%), что отражает вовлечение верхних отделов респираторного тракта в процесс аллергического воспаления при atopической БА. В ходе исследования установлено, что для детей с atopической БА характерным является наличие сочетанных и мультиморбидных форм патологии ВДП.

С целью изучения ассоциации уровня контроля БА с выраженностью назальных и синоназальных симптомов нами проведено исследование корреляционных взаимосвязей между результатами тестов, отражающих уровень контроля БА, - АСQ-5, и тестов, количественно характеризующих назальные и синоназальные симптомы - TNSS и SNOT-20. Данные ассоциации изучены с учетом деления пациентов с atopической БА на 2 группы. В 1 группу вошли 19 пациентов с изолированным АР, во 2 группу - 63 ребенка, имевших мультиморбидную патологию ВДП в виде сочетания АР с иными НОЗ.

Была установлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь результатов клинической оценки уровня контроля БА с использованием теста ACQ-5 с назальными (TNSS) и синоназальными (SNOT-20) симптомами, составившая соответственно $R=0,40$ при $p=0,0001$ и $R=0,42$ при $p=0,0001$. Было установлено, что по мере снижения уровня контроля БА наблюдалось прогрессивное усиление симптомов АР и АРС у данных пациентов, что проявилось увеличением значений тестов TNSS, при достигнутом контроле БА уровень TNSS составил 4,52 (3,74; 5,31), SNOT-20 – 15,27 (13,00; 17,54) балла, у детей с неполным контролем БА – уровень TNSS 6,03 (5,12; 6,93) балла и SNOT-20 составил 20,84 (17,84; 23,84) балла, $p=0,013$ и $p=0,003$ соответственно.

Взаимосвязь тяжести назальных симптомов и показателей синоназального качества жизни с уровнем контроля БА была отчетливо выше у пациентов с изолированным АР, чем у пациентов, имевших мультиморбидную патологию ВДП. У детей с отсутствием контроля БА экспрессия назальных и синоназальных симптомов в первой и во второй группах была сопоставима. Уровень TNSS при достигнутом контроле БА составил 2,22 (0,51; 3,93) балла у детей с «изолированным» АР, у детей с сочетанной и мультиморбидной патологией ВДП - 5,08 (4,27; 5,90) баллов, $p=0,003$; уровень SNOT – 20 - 10,22 (6,87; 13,57) баллов у детей с «изолированным» АР и 16,30 (13,72; 18,89) баллов у детей с сочетанной и мультиморбидной патологией ВДП, $p=0,03$. Это свидетельствует о том, что у детей с мультиморбидной патологией ВДП не наблюдается должной редукции назальных и синоназальных симптомов даже при условии достигнутого уровня контроля БА.

Нами проведен анализ взаимосвязи отдельных компонентов опросников TNSS и SNOT-20 с уровнем контроля БА. Наиболее выраженная взаимосвязь показателей теста ACQ-5 получена с такими компонентами TNSS, как ринорея, чихание, назальная обструкция, но не зуд. Среди блока вопросов SNOT-20 наибольшая ассоциация результатов теста ACQ-5 отмечена с ринологическим блоком, в меньшей степени – с качеством сна. Отофациальный синдром и

психовегетативный синдром не продемонстрировали четкой ассоциативной связи с результатами ACQ-5.

Таким образом, результаты оценки теста SNOT-20 у детей с различным уровнем контроля астмы свидетельствуют о наличии взаимосвязи синоназальных симптомов и уровня контроля БА. Поэтому, по нашему мнению, требуется разработка алгоритмов, позволяющих объективно оценивать вовлечение полости носа и ОНП в процесс аллергического воспаления у пациентов с atopической БА.

Многочисленные исследования указывают на наличие морфологического и функционального единства слизистой оболочки полости носа и ОНП, и при развитии воспалительного процесса в слизистой оболочке полости носа, в том числе аллергического генеза, неизменно поражается также слизистая оболочка ОНП [131, 162, 167, 175]. Дифференцировать АР и АРС у пациентов с БА, имеющих назальные симптомы, на основе только клинических данных, достаточно сложно [57, 92]. В литературе приводятся различные данные о состоянии ОНП у детей с респираторной аллергией. Недооценка состояния ОНП в детском возрасте приводит к формированию во взрослом возрасте хронического риносинусита, нередко полипозного [116, 154].

В нашей работе мы провели анализ УЗ особенностей состояния ОНП у детей с atopической БА. Было установлено, что вне зависимости от стадии течения АР, для пациентов с БА характерно увеличение толщины слизистой оболочки ОНП достоверно превышающую толщину слизистой оболочки ОНП у пациентов контрольной группы, $p < 0,0001$. В стадии обострения АР у детей с БА отмечались достоверно более высокие значения толщины слизистой оболочки, чем в стадии ремиссии АР, $p = 0,02$. По нашему мнению, увеличение толщины слизистой оболочки в синусах у детей с БА может свидетельствовать о тотальном вовлечении в процесс аллергического воспаления всей слизистой оболочки респираторного тракта.

Несмотря на очевидную роль влияния нарушения носового дыхания на течение БА, отсутствуют работы, дающие объективную оценку респираторной

функции носа у детей с БА, с учетом мультиморбидного характера патологии ВДП. Имеющиеся в литературе данные исследований по изучению назальной респираторной функции свидетельствуют о различной степени ее снижения у этих пациентов [125, 158, 187, 213]. Однако в данных исследованиях не отражено потенциальное влияние на результаты исследования назальной респираторной функции НОЗ, наряду с АР имеющих место у значительной доли детей с БА [240]. Нами не найдено исследований, в которых была бы проведена объективная оценка влияния НОЗ на параметры назального потока у детей с БА в сравнении с пациентами, не имеющими НОЗ.

В нашей работе было проведено изучение функции носового дыхания у детей с БА и АР методом ПАРМ с учетом периода АР и отсутствием или наличием сочетанной патологии ВДП. Мы также оценили индекс «СОП/рост» как косвенный показатель респираторной функции носа, позволяющий исключить влияние роста пациента на показатели ПАРМ.

В целом у пациентов с БА и носовыми симптомами наблюдалось снижение носовой дыхательной функции, соответствовавшее средней степени назальной обструкции. Медианные значения СОП, полученные в нашем исследовании, составили 576,7 (519,6; 633,8) см³/с. Это согласуется с данными, полученными в исследовании К. Harmanсі с соавторами, где значения СОП у детей с БА составляли 554±79 см³ / с в сезон поллиноза [187]. В нашем исследовании установлено, что значения носового дыхательного потока, оцениваемые как по прямому измерению (СОП), так и по относительному индексу «СОП/рост», достоверно выше у детей в период ремиссии АР, чем у детей с обострением АР. Хотя этот факт и является ожидаемым, в имеющихся публикациях присутствуют некоторые противоречия относительно значения СОП для детей с БА. Так, в исследовании А. Yukselen с соавторами наблюдалась средняя степень назальной обструкции у детей с БА при СОП = 328±177 см³/с. Следует отметить, что причины заложенности носа в их исследовании не были детализированы и возраст детей составлял от 6 до 15 лет [125]. В то же время в работе I. Chen с соавторами у детей с БА в возрасте от 5 до 18 лет была установлена легкая

степень назальной обструкции при СОП $755,2 \pm 337,8$ см³/с. Однако в дизайн исследования не вошли пациенты с анатомическими деформациями носовых структур [158]. В нашем исследовании у аналогичной группы больных медианное значение СОП составило 734,5 (687,8; 781,2) см³/с в период ремиссии АР, и 409,0 (339,1; 478,9) см³/с при обострении АР, $p < 0,0001$.

Различия в скорости носового потока у детей с БА, приведенные в разных источниках, могут быть связаны с несколькими факторами. Во-первых, не учитывалась активность аллергического воспаления (ремиссия или обострение АР). Во-вторых, не учитывались антропометрические и возрастные параметры ребенка. В-третьих, не учитывалась структура коморбидной патологии ВДП. Это свидетельствует об актуальности стандартизации оценки показателей ПАРМ у детей, в том числе больных астмой, которая имеет объективные трудности по сравнению с категорией взрослых.

Мы установили, что изучаемые показатели (прямое измерение назального потока СОП и индекс «СОП/рост») как в период ремиссии АР, так и в период обострения АР, имеют наиболее высокие значения у детей с изолированным АР по сравнению с детьми, имевшими сочетание АР и НОЗ.

В период ремиссии АР наиболее значимое снижение респираторной функции носа наблюдалось у детей с сочетанием АР с ГГМ и АВНС, о чем свидетельствуют как измерения СОП, так и индекса «СОП/рост».

В период обострения АР любые варианты НОЗ в целом оказывали негативное влияние на носовую дыхательную функцию по сравнению с изолированным АР, но наиболее выраженное снижение носовой дыхательной функции было у детей с ГГМ, как в случае сочетания АР и ГГМ и с сочетанием АР, ГГМ и АВНС. Об этом свидетельствует анализ СОП и значения индекса «СОП/рост». Нами были обнаружены единичные публикации, в основном А. М. Zicari и соавторов, свидетельствующие о снижении СОП до $629,1 \pm 146$ см³ / с у детей с ГГМ, что было достоверно ниже, чем у детей, не имевших ГГМ (возраст пациентов от 6 до 12 лет, пациенты не имели дыхательной аллергии) [252]. Эти

данные согласуются с данными, полученными нами: в фазе ремиссии АР у детей с ГГМ значения СОП составили 654, 8 (599,3;710,3) см³ / с.

Во время обострения АР у детей с ГГМ были наименьшие значения как СОП, так и индекса «СОП/рост», что свидетельствует о значительном негативном влиянии ГГМ на дыхательную функцию носа у детей во время обострения АР. Аналогичные закономерности были получены у пациентов, имеющих комбинацию АР с ГГМ и АВНС (несколько выше, чем у детей с АР и ГГМ).

Мы не установили существенного влияния АВНС (в основном в виде искривлений носовой перегородки) на параметры ПАРМ в период ремиссии АР у детей с БА, как при анализе абсолютных значений СОП, так и при анализе индекса «СОП/рост», в сравнении с пациентами с изолированным АР. Это, возможно, может быть связано с компенсаторными возможностями одной из половин носа, имеющей больший объем. При анализе значений индекса «СОП/рост» установлено, что в период ремиссии АР значение носового потока при нивелировании влияния антропометрических параметров у детей с ГГМ статистически не отличается от носового потока у пациентов, имевших изолированный АР.

Анализ результатов ПАРМ в группе детей, имевших комбинацию АР с АВНС в период обострения АР, показал тенденцию к снижению проходимости носа у пациентов с АВНС, по сравнению с детьми с изолированным АР. В период обострения АР абсолютные значения СОП, но не индекса «СОП/рост», были снижены по сравнению с пациентами с изолированным АР. Таким образом, влияние АВНС на респираторную функцию носа во время периода обострения АР не было очевидным.

Влияние АВНС на риноманометрические параметры дыхательной функции носа в детском населении, и в частности у пациентов с БА, адекватно не освещено в литературе. В основном исследования проводились у взрослых в качестве критерия оценки дыхательной функции при хирургическом вмешательстве по коррекции АВНС. У детей такие исследования единичные и

выполнены у пациентов, не имеющих БА [82]. Следует также отметить, что в исследовании J. C Ahn с соавторами установлена высокая ассоциативная связь АВНС с БА в тех случаях, когда АВНС сопровождалась синдромом хронической назальной обструкции. Оценка назальной обструкции проводилась по результатам анкетирования и эндоскопического исследования полости носа. Объективная оценка степени назальной обструкции у пациентов с АВНС и БА в данном исследовании не проводилась [200]. Исследования респираторной функции носа методом ПАРМ могут привести к более детальной интерпретации влияния АВНС на течение БА. Все это, несомненно, требует продолжения исследований по изучению влияния АВНС у больных БА и на формирование назальной обструкции при БА. Установленное в нашем исследовании наличие взаимосвязи назальной респираторной функции с ОФВ1 ($R = 0,34$ при $p = 0,044$) согласуется с концепцией «Единые дыхательные пути – единая болезнь» и подчеркивает значимость определения назальной респираторной функции для пациентов с БА.

В литературе отмечается сложность дифференциальной диагностики АР и АРС с использованием только клинических проявлений (как субъективных, так и объективных) у пациентов с БА, имеющих назальные симптомы [158]. В международных согласительных документах по АР отмечается, что у одного пациента могут сочетаться множественные типы ринита [161,162]. Все это диктует поиск дополнительных методов диагностики аллергического воспаления слизистой оболочки респираторного тракта.

Одним из рутинных методов диагностики аллергического воспаления является цитологическое исследование носового секрета. Анализ риноцитограмм, проведенный в нашем исследовании, позволил установить, что у большинства (70,5%) пациентов с БА и коморбидной патологией ВДП клеточный состав был представлен преимущественно нейтрофильными лейкоцитами, при отсутствии клинических проявлений инфекционного воспаления. Эозинофильный тип риноцитограмм был выявлен лишь у 29,5% обследованных детей с атопической БА, что согласуется с данными

полученными в исследовании A. Mierzejewska [180]. Нами установлено, что для пациентов с БА было характерно повышенное содержание эпителиоцитов в назальном секрете по сравнению с детьми контрольной группы, $p < 0,0001$.

Полученные в нашем исследовании результаты позволили заключить, что наличие или отсутствие эозинофилов в риноцитограммах не может приниматься как основной дифференциальный признак аллергического воспаления у детей с атопической БА и сочетанной патологией ВДП. Однако, данный показатель может рассматриваться как маркер отличия от здоровых детей. По нашему мнению, при анализе риноцитограмм следует учитывать содержание эпителиальных клеток. Анализ полученных результатов, позволяет предположить, что повышенная десквамация назального эпителия у детей с патологией ВДП на фоне атопической БА может либо приводить к повышению проницаемости слизистой оболочки носа для аллергенов и тем самым усугублять течение БА.

Определение диагностического маркера аллергического воспаления назального оксида азота в нашем исследовании позволил выявить достоверное повышение NO у детей с АР при атопической БА до 107 ± 3 ppb, по сравнению с пациентами контрольной группы у которых средние значения составили 92 ± 5 ppb, что свидетельствует о повышении продукции назального NO у пациентов с БА. Выявлена корреляция между выраженностью различных симптомов АР, а соответственно и тяжестью течения АР, и уровнем назального NO. Определение содержания NO в назальном выдыхаемом воздухе по предложенной нами методике отражает закономерности течения патологических процессов, характерные для пациентов с аллергическими заболеваниями, что может быть учтено для определения адекватной таргетной терапии и свидетельствует о целесообразности использования данного метода диагностики в клинической практике.

В нашем исследовании был проведен анализ микробиома слизистых оболочек ВДП, который позволил выявить у большинства (82,18%) обследованных детей с БА наличие патогенной и условно-патогенной

микрофлоры. Уровень общего IgE в сыворотке крови с в группе пациентов, со слизистой оболочки полости носа которых выделялась патогенная и условно-патогенная флора был достоверно выше, чем в группе пациентов, со слизистой оболочки полости носа которых патогенная флора не культивировалась, $p=0,023$. Это может рассматриваться как предиктор вовлечения в инициацию аллергического воспаления механизмов, ассоциированных с респираторным эпителием, изменением микробиоты дыхательных путей.

Предполагается, что температура в дыхательных путях также может быть маркером воспаления и ремоделирования слизистой оболочки у пациентов с аллергическими и иными воспалительными заболеваниями слизистой оболочки дыхательных путей, однако до настоящего времени изучению данных вопросов посвящены лишь единичные исследования [195].

Изучение показателей назальной температуры у детей с БА продемонстрировало наличие статистически значимо более низких значений назальной температуры у пациентов с БА, чем у детей в группе сравнения, $p=0,006$.

Нами установлено, что эндоназальная температура у пациентов с БА имела четкую тенденцию к снижению по мере усиления симптомов АР и особенно симптомов, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс параназальных синусов. Это показала выявленная отрицательная корреляционная взаимосвязь между значениями теста SNOT-20 и показателями назальной термометрии: $R=-0,32$; $p=0,02$. У пациентов в стадии обострения АР регистрировались более низкие значения температуры слизистой оболочки носа, чем у детей в стадии ремиссии АР, $p=0,02$. Присоединение инфекционного воспаления слизистой оболочки носа у детей с atopической БА и АР сопровождалось статистически достоверным повышением эндоназальной температуры, $p=0,04$.

В основе иммунопатогенеза atopических заболеваний лежит повышение синтеза IgE и Th2 - зависимых цитокинов [144, 145]. В нашем исследовании было установлено, что активация аллергического воспаления в слизистой оболочке

носа у детей с atopической БА сопровождалась повышением содержания IgE в носовом секрете. Анализ содержания в назальном секрете IgE выявил повышение его продукции у детей с atopической БА в период обострения АР до 115,6 (49,9; 181,2) Мг/мг, по сравнению с содержанием его у детей в период ремиссии АР - 24,9 (6,2; 43,7) Мг/мг, $p = 0,048$.

Также в нашем исследовании было выявлено статистически значимое повышение содержания IL4 в носовом секрете у детей с астмой в период обострения АР до 109,7 (54,2; 165,2) пг/мг, по сравнению с периодом ремиссии АР, у которых значения были 34,4 (12,0; 56,8) пг/мг, $p = 0,036$. Повышение данных биомаркеров аллергического воспаления имело между собой выраженную корреляционную взаимосвязь, $R = 0,44$ при $p = 0,002$.

Изучение взаимосвязи уровней IL4 в носовом секрете с эндоназальной температурой продемонстрировало наличие обратной корреляционной взаимосвязи между данными параметрами, коэффициент корреляции $R = 0,44$ при $p = 0,02$. В то же время, корреляционной взаимосвязи эндоназальной температуры с содержанием назального IgE в нашем исследовании не установлено, $R = 0,04$ при $p = 0,84$.

Значимое понижение назальной температуры у пациентов с сочетанием БА и АР, обнаруженное в данном исследовании, позволяет предположить, что аллергическое воспаление, являющееся патогенетической основой АР, характеризуется процессами, не свойственными классическому воспалению, — в частности, отсутствием повышения температуры. Это требует детального исследования, так как в основе этого явления могут лежать определенные закономерности, характеризующие аллергическое воспаление в целом. Возможно, именно единые патофизиологические механизмы аллергического процесса обуславливают тенденцию к гипотермии слизистой оболочки полости носа у пациентов с АР и БА и лежат в основе непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов, характерной для многих данных пациентов. Кроме того, это может способствовать детализации фармакологических механизмов антилейкотриеновых препаратов, являющихся

патофизиологическими антагонистами нестероидных противовоспалительных средств.

Назальная термометрия может рассматриваться и как средство дифференциальной диагностики фенотипов назального воспаления. Преимуществами ИК-термометрии являются ее неинвазивность и низкая стоимость. Однако в настоящее время бесконтактная термометрия для определения эндоназальной температуры пока не стала оптимальным и универсальным методом. Это обусловлено необходимостью четко выполнять поддержание внешних условий — температуры и влажности окружающего воздуха, а также требованием измерять назальную температуру только в фазу выдоха (необходимость унификации измерений), что затрудняет внедрение метода в широкую медицинскую практику.

Проведенное клинико-диагностическое исследование подтверждает наличие коморбидности заболеваний ВДП и атопической БА. Выявленные патологические изменения ВДП у пациентов с атопической БА свидетельствуют о многогранности патологии респираторного тракта у этой категории больных, разнообразии фенотипов и эндотипов болезни, затрудняя формирование общих стратегий диагностики, лечения и профилактики. С учетом выявленных особенностей состояния ВДП у детей с атопической БА совершенствованию оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях у этой категории больных может способствовать внедрение анкетирования с использованием валидизированных опросников TNSS, SNOT-20, определения эндоназальной температуры, содержания IgE и IL4 в носовом секрете, риноманометрические измерения с учетом антропометрических данных пациентов, скрининговое УЗИ ОНП и видеоэндоскопическое обследование ВДП.

ВЫВОДЫ

1. Для детей с atopической БА и назальными симптомами характерным является наличие АР, который в данном исследовании был выявлен у всех (100%) пациентов, с преобладанием персистирующих форм АР (у 84,1% детей). Для детей с atopической БА характерны сочетанные и мультиморбидные формы патологии ВДП, которые в нашем исследовании были диагностированы у 88,3% обследованных.
2. Установлена корреляционная взаимосвязь уровня контроля БА у детей, определенного с использованием теста ACQ-5, с выраженностью назальных симптомов (TNSS) - $R=0,40$ при $p=0,0001$ и синоназальных симптомов (SNOT – 20) - $R=0,42$ при $p=0,0001$. Сохранение назальных и синоназальных симптомов при достигнутом контроле БА является характерным для сочетанной и мультиморбидной патологии ВДП. При достигнутом контроле БА у детей с «изолированным» АР уровень TNSS составил 2,22 (0,51; 3,93) баллов, у детей с сочетанной и мультиморбидной патологией ВДП - 5,08 (4,27; 5,90) баллов, $p=0,003$; уровень SNOT – 20 у детей с «изолированным» АР - 10,22 (6,87; 13,57) баллов и у детей с сочетанной и мультиморбидной патологией ВДП 16,30 (13,72; 18,89) баллов, $p=0,03$.
3. Для детей с atopической БА характерно снижение респираторной функции носа ($СОП = 576,7$ (519,6; 633,8) $см^3/с$), более выраженное в период обострения АР ($СОП = 409,0$ (339,1; 478,9) $см^3/с$) по сравнению с периодом ремиссии АР ($СОП = 734,5$ (687,8; 781,2) $см^3/с$), $p < 0,0001$. Для детей с наличием сочетанной и мультиморбидной патологией характерно большее снижение респираторной функции носа по сравнению с детьми с изолированным АР, $p < 0,0001$. Установлено наличие взаимосвязи назальной респираторной функции с ОФВ1 $R = 0,34$ при $p = 0,044$. При

оценке показателей ПАРМ у детей с atopической БА следует учитывать антропометрические данные ребенка. Введение индекса СОП/рост демонстрирует увеличение корреляционных взаимоотношений с ОФВ1 до $R = 0,37$ при $p = 0,027$.

4. Для периода обострения АР у детей с atopической БА было характерно повышение содержания в носовом секрете общего IgE до 115,6 (49,9; 181,2) Ме/мг, IL4 до 109,7 (54,2; 165,2) пг/мг, снижение эндоназальной температуры до 33,8 (33,2; 34,2)°C по сравнению с периодом ремиссии, в котором содержание общего IgE в назальном секрете составило 24,9 (6,2; 43,7) Ме/мг, $p = 0,048$, IL4 - 34,4 (12,0; 56,8) пг/мг, $p = 0,036$, эндоназальная температура составила 34,7 (34,2; 35,1)°C, что позволяет рассматривать данные показатели в качестве биомаркеров активации аллергического воспаления у данных пациентов.
5. Предложенные методы дополнительной диагностики патологии ВДП у детей с БА отражают потребность в персонифицированном подходе к терапии БА пациентов, направленного на достижение контроля заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении детей с atopической БА необходимо учитывать, что патология ВДП у этих пациентов имеет сочетанный и мультиморбидный характер с преобладанием ринологических изменений.
2. Для унифицированной количественной оценки назальных и синоназальных симптомов у детей с atopической БА целесообразно применение валидизированных опросников TNSS и SNOT -20. Сохранение назальных и синоназальных симптомов на фоне стандартной противовоспалительной терапии ВДП и НДП при достигнутом контроле

- БА может свидетельствовать о наличии сочетанной и мультиморбидной патологии ВДП, что требует дополнительного видеоэндоскопического обследования полости носа и носоглотки, а также оценки состояния ОНП.
3. Для скрининговой диагностической оценки состояния ОНП у детей с atopической БА может быть рекомендовано УЗИ параназальных синусов.
 4. При анализе риноманометрических характеристик ВДП у детей с atopической БА следует учитывать антропометрические данные пациента с применением индекса «СОП/рост».
 5. Учитывая выявленное снижение эндоназальной температуры, сочетающееся с увеличением содержания IL4 и IgE в назальном секрете при аллергическом воспалении, измерение эндоназальной температуры по предложенной методике можно рекомендовать как скрининг-метод для диагностики аллергического воспаления.
 6. Подход к оценке состояния ВДП у детей с atopической БА должен быть персонализированным в связи с многообразием вариантов патологии ВДП, лежащих в основе назальных симптомов у данных пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные могут быть положены в основу дальнейшего изучения взаимосвязи ВДП и НДП у детей с atopической БА. Актуальным представляется дальнейшее изучение и расширение спектра иммунологических и биологических маркеров воспаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВНС-	аномалии внутриносовых структур
АР	- аллергический ринит
АРС	– аллергический риносинусит
БА	- бронхиальная астма
ВДП	- верхние дыхательные пути
ГГМ	- гипертрофия глоточной миндалины
ГМ	– глоточная миндалина
НДП	- нижние дыхательные пути
НОЗ	– назальные обструктивные заболевания
ОНП	- околоносовые пазухи
ФЖЕЛ	- форсированная жизненная емкость легких
ОФВ1	- объем форсированного выдоха
ПАРМ	- передняя активная риноманометрия
СОП	– суммарный объемный поток
УЗ	- ультразвуковое
УЗИ	- ультразвуковое исследование
NO	- оксид азота
IgE	- Иммуноглобулин E
IL4	- Интерлейкин 4
ASQ-5	- Asthma Control Questionnaire 5
SNOT 20	- Sino-Nasal Outcome Test-20
TNSS	- Total Nasal Symptom Score

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулхаджиева, Л.Р. Диагностика и лечение аденоидита у детей с атопией / Л.Р. Абдулхаджиева // Российская оториноларингология. – 2008. – Т.1 – №32. – С. 43-48.
2. Аденоиды и бронхиальная астма у детей: роль местной терапии / А.Ю. Матвеева [и др.] // Педиатрия. – 2005. – №3. – С.48-53.
3. Аденоиды как индуктивный орган мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В.П. Быкова [и др.] // Российская ринология. – 2005. – №2. – С.175-176.
4. Арефьева, Н.А. Иммунные реакции слизистой оболочки носа: цитологическая диагностика, методы лечения / Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // Consilium Medicum. – 2009. – Т.11. – №11. – С. 30-33.
5. Артюшкин, С.А. Естественные факторы защиты в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца / С.А. Артюшкин, Н.В. Еремина // Медицинский совет. – 2017. – № 16. – С. 33-37.
6. Асманов, А.И. Роль хирургических методов в комплексном лечении аллергического ринита у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 / Асманов Алан Исмаилович. – М., 2012. – 29 с.
7. Балаболкин, И.И. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях / И.И. Балаболкин, Р.Н. Терлецкая, А.А. Модестов // Сиб. мед. обозрение. – 2015. – №1. – С. 63-67.
8. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова // Москва: МИА. 2015. - 144 с.
9. Балдуева, М.Ф. Изучение оксида азота выдыхаемого воздуха при аллергическом рините и его значимость в ранней диагностике бронхиальной астмы у подростков / М.Ф. Балдуева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2012. – №5 – С. 21-26.
10. Баранов, А.А. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования) / В.Ю. Альбицкий, А.А. Модестов, А.А. Баранов // Здоровоохранение Российской Федерации.
11. Богомильский, М.Р. Аденоиды / М.Р. Богомильский // Вест. оториноларингологии. 2013. - №3. - С. 61-64.
12. Богомильский, М.Р. Детская оториноларингология / М.Р. Богомильский, В.Р. Чистякова М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 624 с.
13. Богомильский, М.Р. Особенности хронических аденоидитов у детей с атопией / М.Р. Богомильский, Н.Л. Круговская // Вестник РГМУ. – 2009. – №1. – С.44-46.

14. Богомильский, М. Р. Роль патологии лимфоглоточного кольца в течении бронхиальной астмы / М. Р. Богомильский, С. А. Бакуменко // Рос. ринология. 2005. - № 2. - С. 174.
15. Борзов, Е.В. Аденоиды и аденоидиты у детей / Е.В. Борзов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – с.
16. Булгакова В.А. Аллергический ринит в педиатрической практике / В.А. Булгакова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017. – Т. 96. – № 2. – С. 106-113.
17. Быкова, В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В.П. Быкова // Рос. ринология. – 1999. – №1. – С.5-9.
18. Взаимосвязь клинических проявлений заболевания и маркеров воспаления дыхательных путей у больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом / Т.Н. Зарипова, И. И. Антипова, М. А. Синягина // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т.13. – № 3. – С.43-47.
19. Взаимосвязь спирографических параметров и бронхиальной гиперреактивности с уровнем контроля астмы у детей (по результатам тестов ACQ-5 и АСТ-С) / Т.И. Елисеева [и др.] // Совр. технологии в медицине. – 2013. – Т.5. - №2.-С. 47-52.
20. Гаращенко, Т.И. Проблемы затрудненного носового дыхания и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей / Т. И. Гаращенко // Эффективная фармакотерапия. 2011. – №33. – С. 86-94.
21. Гаращенко, Т.И. Современная терапия аллергических ринитов у детей / Т. И. Гаращенко // Русский медицинский журнал. 2002 - Т.10. - №5. – С.273.
22. Гусева, Е.Д. Причины нарушения носового дыхания у детей разных возрастных групп / Е.Д. Гусева, Р.М. Файзуллина, А.К. Ханова // Аллергология доктор.ру. 2012. –Т.4. – №72. – С. 22-24.
23. Гуцин, И.С. Аллергенная проницаемость барьерных тканей - стратегическая проблема аллергологии / И.С. Гуцин // Пульмонология. – 2006. - №3. - С.5-13.
24. Заболеваемость детского населения России (итоги комплексного медико-статистического исследования) / А.А. Баранов [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. — № 5. – С.21-26.
25. Зелди, Н.И. Рентгеновский метод в диагностике хронических верхнечелюстных синуситов / Н.И. Зелди, Л.Л. Забавина, А.Н. Семизоров // Материалы VII Всерос. научн. форума «Радиология 2006». – 2006. – С.82-83.
26. Иванова, Н.А. Коморбидность аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей / Н.А. Иванова // Мед. Совет. – 2014. – №6. – С.54-58.
27. Ильина, Н.И. Бронхиальная астма: Современные возможности контроля / Н.И. Ильина // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №33. – С.2.

28. Карпищенко, С.А. Передняя активная риноманометрия как метод оценки эффективности лечения пациентов ринологического профиля / С.А. Карпищенко, Е.В. Болознева, Ю.В. Мушникова // *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae*. – 2016. – Т.22. – №2. – С.20-26.
29. Карпова, Е.П. Влияние аденоидии на качество жизни детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом / Е.П. Карпова, М.В. Соколова, А.Н. Пампура // *Рос. ринология*. – 2007. – №1. – С.39-42.
30. Карпова, Е.П. Полипозный риносинусит у детей / Е.П. Карпова, М.П. Емельянова, Д. А. Тулупов // *Вест. оториноларингологии*. – 2016. – Т.81. – №2. – С.70-73.
31. Клинико-морфологический анализ аденоидных вегетаций у детей / В.П. Быкова [и др.] // *Вест. оториноларингологии*. – 2000. – №5. – С.9-12.
32. Клиническая и лабораторная диагностика лимфопролиферативного синдрома у детей / Ю.К. Янов [и др.] // Учебное пособие. – 2009. – СПб. – НИИ ЛОР. – 33 с.
33. Клинический опыт применения двухмерного ультразвукового исследования придаточных пазух носа при синуситах в амбулаторной практике / С.А. Васильченко // *Медицинский журнал "SonoAce-Ultrasound"*. – 2011. – № 22.- С.
34. Клиническое руководство: диагностика и лечение синусита (По материалам Американской академии педиатрии). Педиатрическая фармакология. 2006. – Т. 3. – №4. – С.69-79.
35. Козлов, В.С. Аденоиды: консервативное и хирургическое лечение / В.С. Козлов В.В. Шиленкова, В.А. Карпов. – М.: Полигр. Издатель, 2009. – 172 с.
36. Козлов, В.С. Методы объективной оценки носового дыхания - риноманометрия и акустическая ринометрия -в диагностике и контроле эффективности лечения сезонного аллергического ринита и хронического полипозного и полипозно-гнойного синусита / В.С. Козлов, Л.Л. Державина // *Рос. ринология*. – 1999. – №1. – С.28-31.
37. Корчева, Е.Г. Особенности бронхиальной астмы у детей при бактериальной контаминации верхних дыхательных путей / Е.Г. Корчева, Д.В. Печкуров // *Практ. медицина*. – 2011. – Т.5. – №53. – С.119-123.
38. Красножен, В.Н. Околоносовые пазухи как депо оксида азота / В.Н. Красножен, Д.А. Щербаков, Ю.А. Гарскова // *Вест. оториноларингологии*. 2015. – Т.80. – №4. – С.9-13.
39. Курбачева, О.М. И вновь об аллергии: эпидемиология и основы патогенеза, диагностики, терапии / О.М. Курбачева, И.Е. Козулина // *Рос. ринология* – 2014. – №4. – С.46-50.

40. Лопатин, А.С. Аллергический риноконъюнктивит. Клинические рекомендации / Под ред. А.С. Лопатина. – М.: «Практ. Мед.», 2015. – 96 с.
41. Лопатин, А.С. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения / А.С. Лопатин, В.М. Свистушкин . Клинические рекомендации. – М.:, 2009- 27 с.
42. Маланичева, Т.Г. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом / Т.Г. Маланичева, Л.Ф. Ахмадиева, Е.В. Агафонова // Фарматека. – 2018. – №1. – С.54-60.
43. Малютин, Е.Н. Экспериментальная фонетика и научные основы постановки голоса / Е.Н. Малютин. – Орел. Красная книга, 1924. – 15 с.
44. Матвеева, А.Ю. Сравнительная характеристика состояния глоточной миндалины у детей с бронхиальной астмой и у детей без признаков атопии / А.Ю. Матвеева // Рос. ринология. – 2005. – №2. – С.190.
45. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / А. Г. Чучалин [и др.] - 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Оригинал-макет, 2017. – С.160
46. Ненашева, Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит / Н.М. Ненашева // Леч. дело. – 2014. – №1. – С.17-26.
47. Нетесова, С.Ю. Мониторинг цитологического профиля назального секрета в диагностике аллергического ринита у детей / С.Ю. Нетесова, О.М. Родионова, Е.В. Просекова // Тихоокеанский мед. журнал. - 2010. - №1. - С.31-33.
48. Никитина, Ю.М. Основные аспекты проблемы диагностики и лечения гипертрофических ринитов / Ю.М. Никитина, А.С. Юнусов, И.Ю. Серебрякова // Рос. оториноларингология. – 2003. – №4. – С.100-103.
49. Овчаренко, С.И. Аллергический риносинусит / С.И. Овчаренко, А.Ю. Овчинников, В.А. Гуменюк // Современные подходы к лечению. Врач. – 2002. - – №12. - С.48-49.
50. Овчинников, А.Ю. Лечение больных полипозно- гнойным риносинуситом в сочетании с бронхиальной астмой и с индивидуальной непереносимостью антибиотиков / А.Ю.Овчинников, И.Г. Колбанова // Дыхание. – 2012. – №1. – С.39.
51. Особенности обследования больных с аллергическим ринитом, бронхиальной астмой при наличии искривления перегородки носа / Е.А.Козаренко [и др.] // Рос. ринология. – 2011. – Т.19. – №2. – С.31.
52. Остапкович, В.Е. Профессиональные заболевания ЛОР-органов / В.Е. Остапкович, А.В. Брофман. – М: Медицина. 1982. – 288 с.
53. Пискунов, Г.З. Клиническая ринология / Г.З. Пискунов, С.З. Пискунов. – 3-е изд., доп. – М.: ООО «Мед. инф. агентство», 2017. – 750 с.

54. Полунин, М.М. Роль эндоскопии в диагностике аденоидита у детей с аллергическими заболеваниями /М.М. Полунин, К.В. Клендар, О.В. Зайцева // Вестник Рос. гос. мед. универ. - 2015. - №1. - С.68-69.
55. Попова, О.И. Клинические аспекты использования акустической ринометрии и передней активной риноманометрии при различной патологии перегородки носа у детей / О.И. Попова // Рос. оториноларингология. –2008. – Т.1. – №32. – С.119-123.
56. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините / В.А. Ревякина [и др.]. – М.: Оригинал-макет. 2015. – 80 с.
57. Ревякина, В.А. Дифференциальная диагностика аллергического ринита у детей, некоторые возможности терапии / В.А. Ревякина // Детская оториноларингология. – 2012. – №2. – С.26-30.
58. Роль назального иммуноглобулина Е в диагностике atopических болезней / И.Н Григорьева [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – №3.– С. 45-50.
59. Рязанцев, С.В. Аллергический ринит: современный взгляд на нестареющую проблему / С.В. Рязанцев, К.И. Сапова // Рус.мед. журнал. - 2016. - №14. - С. 940-944.
60. Рязанцев, С.В. Аллергический ринит — этиология, патогенез, особенности фармакотерапии : методические рекомендации / С.В. Рязанцев, В.И. Кочеровец, А.А. Марьяновский. – СПб: Нац. Регистр. 2007. – 40 с.
61. Рязанцев, С.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов / С.В. Рязанцев, Н.М. Хмельницкая, Е.В. Тырнова // Вест. оториноларингологии. -2000. - №3. - С.60-63.
62. Серебрякова, И.Ю. Роль эксфолиативного цитологического анализа носового секрета в дифференциальной диагностике хронических ринитов / И. Ю. Серебрякова, Ю.С. Куян, А.С. Тулина // Рос. ринология. – 2013. – Т.21. –№ 2. – С.75
63. Симбирцев, А.С. Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта /А.С. Симбирцев, Лавренова Г.В. – СПб: Издательство «Диалог». 2018.– 456 с.
64. Синдром назальной обструкции: Алгоритм диагностики и терапии у детей и взрослых / А.И. Крюков [и др] // Мед. совет. 2016. - №6.- С.8-10.
65. Системная и локальная секреция интерлейкина-4 и иммуноглобулина Е при бронхиальной астме и аллергическом рините / Т.Н. Суровенко [и др.] // Медицинская иммунология. — 2002. – Т.4. – №5. – С.559-564.

66. Скрининговое эпидемиологическое исследование (GA2LEN) по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России / Н.И. Ильина [и др.] // Рос. аллерг. журнал. – 2009. – Т.3. – №1. – С.486-487.
67. Строганова, О.Б. Научные подходы к оптимизации применения современных методов лучевой диагностики в медицинской практике: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.03 / Строганова Ольга Борисовна. – М., 2003. – 22 с.
68. Структура цитокинового профиля назального секрета при аллергическом рините у детей / Е.В. Просекова [и др.] // Тихоокеанский мед. журнал. – 2014. – №1. – С.38–42.
69. Терентьева, Ж.Н. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки носа у детей, больных бронхиальной астмой / Ж.Н. Терентьева // Рос. оториноларингология. – 2004. – Т.1. – №8 – С.97–100.
70. Терновой, С.К. Современная лучевая диагностика заболеваний придаточных пазух носа / С.К. Терновой, А.В. Араблинский, В.Е. Сеницин. Монография. – 2004. – Москва. –92 с.
71. Тимофеев, А.А. История и основы ультразвукового метода обследования / А.А. Тимофеев, Е.И. Фесенко, О.С. Черняк // Современная стоматология. – 2016. – Т.1 – №80 – С.96-97
72. Тихомирова, И.А. Синдром затруднения носового дыхания у детей / И.А. Тихомирова // Педиатрия. – 2008. –Т.87.–№2. – С.107-111.
73. Труфанов, Г.Е. Лучевая диагностика заболеваний околоносовых пазух и полости носа, 3-издание / Г.Е. Труфанов, К.Н. Алексеев. – ЭЛБИ-СПб. 2015.– 256 с.
74. Туровский, А.Б. Аллергический ринит. Диагностика и лечение / А.Б. Туровский, Н.А. Мирошниченко, Ю.С. Кудрявцева // РМЖ. 2011. – Т.19. – №6. – С.409-414.
75. Фаюршин, А.З. Сравнительная оценка уровней иммуноглобулинов А, М, G, E в сыворотке крови и IgE в назальном секрете при поллинозе / А.З. Фаюршин, Д.А. Еникеев, О.А. Еникеев // Мед. вестник Башкортостана. – 2008. – Т.3. - №1. - С.27-29.
76. Цитокиновый профиль при поллинозах у подростков /И.И. Балаболкин [и др.] // Российский педиатрический журнал. 2016. – Т. 19. – № 4. – С. 196-201.
77. Шиленкова, В.В. Возрастные показатели передней активной риноманометрии в детском возрасте / В.В. Шиленкова, Л.Л. Державина // Рос. оториноларингология. 2007. – №4. – С.79-84.
78. Шиленкова, В.В. Двухмерная ультразвуковая диагностика околоносовых пазух / В В. Шиленкова, В. С. Козлов, В.В. Бырихина. – Ярослав.: ООО «Формат-принт». 2006. – 54 с.

79. Шиленкова, В.В. Острые и рецидивирующие синуситы у детей (диагностика и лечение) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.03 / Шиленкова Виктория Владимировна. – М., 2008. – 43 с.
80. Юнусов, А.С. Классификация деформаций носовой перегородки с точки зрения практического врача / А.С. Юнусов, Н.А. Дайхес // Рос. оториноларингология. – 2006. – Т.3. №22. – С.84-85.
81. Юнусов, А.С. Нарушение носового дыхания в детском возрасте / А.С. Юнусов, С.В. Рыбалкин, Е.Б. Молчанова // Московский мед. журнал. – 2011. - № 2. - С.33-34.
82. Юнусов, А.С. Особенности риноманометрии у детей при искривлении перегородки носа в области всасывающей части носового клапана / А.С. Юнусов // Вестн. оториноларингологии. – 2001. – №2. – С.15–16.
83. Янов, Ю.К. Аллергический ринит: современные аспекты терапии / Ю.К. Янов, С.В. Рязанцев, С.А. Артюшкин [и др.] // Вестн. оториноларингологии. – 2018. – Т. 83. № 3. – С. 56-60.
84. A prospective analysis of incidental paranasal sinus abnormalities on CT head scans / J. Flinn, M. E. Chapman, A. J. Wightman [et al.] // Clin Otolaryngol Allied Sci. – 1994. – V. 19 (4). – P. 287-289.
85. A retrospective analysis of adenoidal size in children with allergic rhinitis and nonallergic idiopathic rhinitis / C.Nuhoglu, Y. Nuhoglu, M. Bankaoglu [et al.] // Asian Pac. J. Allergy Immunol. – 2010. –V. 28 (2-3). – P. 136-140.
86. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. [et al.] // J Otolaryngol, – 1994. – V. 23 (6): – P. 454-458.
87. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors M. F. Evcimik, M. Dogru, A. A. Cirik [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2015. – V. 79 (5). – P. 694-697. – doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.017
88. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? / F. Ameli, F. Brocchetti, M. A. Tosca [et al.] // Am J. Rhinol. Allergy. – 2013. – V. 27(1). – P. 5-10. – doi: 10.2500/ajra.2013.27.3854.
89. Adenoids and clinical symptoms: Epidemiology of a cohort of 795 pediatric patients / F.Pagella, M. De Amici, A. Pusateri [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolar. – 2015. – 79(12): – p. 2137-2141. – doi: 10.1016/j.ijporl.2015.09.035
90. Akerlund, A. Nasal mucosal temperature and the effect of acute infective rhinitis / A. Akerlund, M. Bende // Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. – 1989. – V.14 (6). – P. 529-534.
91. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease / A. W. Hamizan, P. A. Loftus, R. Alvarado [et al.] // Laryngoscope. – 2018. – doi: 10.1002/lary.27180

92. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz [et al.] // *Allergy*. –2008. – 63 Suppl. 86.–P. 8-160. – doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
93. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs / J.Bousquet, H. J. Schunemann, B.J Samolinski [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2012. –V.130 (5). – P. 1049-1062. – doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053
94. Allergic rhinitis and its impact on asthma / J. Bousquet, P. J. Van Cauwenberge, N. Khaltaev [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* –2001. –V. 108 (5 Suppl). – P. 147-334.
95. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function / A.E. Dixon, D. A. Kaminsky, J. T. Holbrook [et al.] // *Chest.* – 2006. – V. 130 (2). – P. 429-435. – doi: 10.1378/chest.130.2.429
96. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma / E. P. de Groot, A. Nijkamp, E. J. Duiverman [et al.] // *Thorax.* – 2012. – V. 67 (7). – P. 582-587. – doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201168
97. Asher, M.I. The asthma epidemic - global and time trends of asthma in children. Akdis C.A., Agache I. (editors). / M.I. Asher // In: *Global atlas of asthma*. EAACI. – 2013. – P. 7-9.
98. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis / D. C. Lin, R. K. Chandra, B. K. Tan [et al.] // *Am J. Rhinol. Allergy*– 2011. – V. 25 (4) – P. 205-208. – doi: 10.2500/ajra.2011.25.3613
99. Asthma / Papi, A. Brightling, C. Pedersen, S. [et al.] // *The Lancet.* – 2018. – V. 391 (10122): – P. 783-800. – doi: 10.1016/s0140-6736(17)33311-1
100. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation / E. F. Juniper, K. Gruffydd-Jones, S. Ward [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2010. – V. 36 (6). – P. 1410-1416. –doi: 10.1183/09031936.00117509
101. Blaiss, M.S. Rhinitis-asthma connection: epidemiologic and pathophysiologic basis / M.S. Blaiss // *Allergy Asthma Proc.* – 2005. – V. 26 (1). – P. 35-40.
102. Body Height of Children with Bronchial Asthma of Various Severities / T. I. Eliseeva, N. A. Geppe, E. V.Tush [et al.] // *Can. Respir. J.* – 2017. – P. 8761404. – doi: 10.1155/2017/8761404
103. Boulet, L.P. Influence of comorbid conditions on asthma / L.P. Boulet // *Eur Respir. J.* – 2009. – V.33 (4). – P. 897-906. – doi: 10.1183/09031936.00121308
104. Brandtzaeg, P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue / P. Brandtzaeg // *Adv. Otorhinolaryngol.* –2011. – V.72. – P. 20-24. – doi: 10.1159/000324588
105. Braunstahl, G.J. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease / G.J. Braunstahl, P.W. Hellings // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* –2006. – V.14 (3). – P. 176-182. – doi: 10.1097/01.moo.0000193186.15440.39

106. Brozek, J.L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. Brozek, J., Bousquet, J., Baena-Cagnani, C. E. [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.* – 2010. – V. 126 (3). – P. 466-476.
107. Brunner, J.P. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities / J.P. Brunner, B.A. Jawad, E.D. McCoul // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – V. 157 (3). – P. 519-523. – doi: 10.1177/0194599817711887
108. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis / G. K. Scadding, S. R. Durham, R. Mirakian [et al.] // *V. Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – V. 38 (1). – P. 19-42. – doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02888.x.
109. Caimmi, D. Nose and lungs: one way, one disease / D. Caimmi, A. Marseglia, G. Pieri, // *Ital. J. Pediatr.* – 2012. – V.38. – P. 60. –doi: 10.1186/1824-7288-38-60
110. Capasso, M. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test / M. Capasso, A. Varricchio, G. Ciprandi // *Allergy.* – 2010. – V. 65 (2). – P. 264-268. – doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02168.x
111. Central compartment atopic disease / J. M. DelGaudio, P. A. Loftus, A. W. Hamizan [et al.] // *Am J. Rhinol. Allergy.* – 2017. – V. 31 (4). – P. 228-234. – doi: 10.2500/ajra.2017.31.4443
112. Chawes, B.L. Objective assessments of allergic and nonallergic rhinitis in young children / B.L. Chawes, E. Kreiner-Moller, H. Bisgaard // *Allergy.* – 2009. – V. 64 (10). – P. 1547-1553. – doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02085.x
113. Chawes, B.L. Upper and lower airway patency are associated in young children / B.L. Chawes, E. Kreiner-Moller, H. Bisgaard // *Chest.* – 2010. – V.137 (6). – P. 1332-1337. – doi: 10.1378/chest.09-2601
114. Chawes, B.L. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis / B.L. Chawes // *Dan Med. Bull.* – 2011. – V. 58 (5). – P. b4278.
115. Chicken or the egg: the dilemma of allergic rhinitis versus adenoid hypertrophy / E. Eren, S. Arslanoglu, S. B. Erdem [et al.] // *Rhinology.* – 2015. – V. 53 (2). – P. 154-159. – doi: 10.4193/Rhin14.003
116. Chronic Rhino-Sinusitis and Asthma: Concept of Unified Airway Disease (UAD) and its Impact in Otolaryngology / R. S.Meena, D. Meena, Y.Aseri [et al.] // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – V. 65 (Suppl 2). – P. 338-342. – doi: 10.1007/s12070-012-0495-8
117. Cobos Barroso, N. Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation / N. Cobos Barroso, E. G. Perez-Yarza, O. Sardon Prado // *Arch. Bronconeumol.* – 2008. – V.44 (1). – P. 41-51.

118. Comorbidities of asthma: current knowledge and future research needs / M. Cazzola, A. Segreti, L. Calzetta [et al.] // *Curr. Opin Pulm. Med.* – 2013. – V.19 (1). – P. 36-41. – doi: 10.1097/MCP.0b013e32835b113a
119. Comorbidity in allergic asthma and allergic rhinitis: functional somatic syndromes / G. Tsiakiris, G. Neely, N. Lind, [et al.] // *Psychol. Health Med.* – 2016: – P. 1-6. – doi: 10.1080/13548506.2016.1276606.
120. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in healthy and obstructed noses / G. Ottaviano, V.J. Lund, E. Nardello [et al.] // *Rhinology.* – 2014. – V. 52 (1). – P. 25-30. – doi: 10.4193/Rhin
121. Comparison of B-mode ultrasonography and computed tomography in the evaluation of maxillary sinusitis in pediatric patients / A.Mori, T. Nakayama, T. Tsukidate [et al.] // *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 2014. – V. 117 (1). – P. 26-33.
122. Comparison of the nasal release of IL-4, IL-10, IL-17, CCL13/MCP-4, and CCL26/eotaxin-3 in allergic rhinitis during season and after allergen challenge / R. Baumann, M. Rabaszowski, I. Stenin [et al.] // *Am J. Rhinol. Allergy.* – 2013. – V. 27 (4). – P. 266-272. – doi: 10.2500/ajra.2013.27.3913
123. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry / P. A. Clement, F. Gordts [et al.] // *Rhinology.* – 2005. – V. 43(3). – P. 169-179.
124. Control of asthma in real life: still a valuable goal? / A. I.Papaioannou, K. Kostikas, E. Zervas, [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2015. – V. 24 (136). – P. 361-369. – doi: 10.1183/16000617.00001615
125. Correlation between nasal eosinophils and nasal airflows in children with asthma and/or rhinitis monosensitised to house dust mites / A. Yukselen, S. G. Kendirli, M. Yilmaz [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* – 2014. – V. 42 (1). – P. 50-55. – doi: 10.1016/j.aller.2012.07.001.
126. Correlation between Objective and Subjective Assessment of Nasal Patency. / F. Mozzanica., R. Gera, C. Bulgheroni [et al.] // *Iran J. Otorhinolaryngol.* – 2016. – V. 28 (88). – P. 313-319.
127. Correlation of Nasal Mucosal Temperature With Subjective Nasal Patency in Healthy Individuals / R.S. Bailey, K. Casey, S. Pawar [et al.] // *JAMA Facial Plast Surg.* – 2017. – V. 19 (1). – P. 46-52. – doi: 10.1001/jamafacial.2016.1445
128. Critical evaluation of different objective techniques of nasal airway assessment: a clinical review / P. A. Clement, S. Halewyck, F. Gordts [et al.] // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2014. – V. 271(10). – P. 2617-2625. – doi: 10.1007/s00405-013-2870-9
129. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis

130. Describing and quantifying asthma comorbidity [corrected]: a population study / A. S. Gershon, J. Guan, C. Wang [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – V. 7 (5). – p. e34967. – doi: 10.1371/journal.pone.0034967
131. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (liaison) study / F. Braido, G. Brusselle, D. Guastalla [et al.] // *Respir. Res.* – 2016. – V. 17 (1). – P. 51. – doi: 10.1186/s12931-016-0374-z
132. Diagnosis of allergic rhinitis: inter-rater reliability and predictive value of nasal endoscopic examination: a prospective observational study / E Eren, A Aktas, S. Arslanoglu [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 2013. – V. 38(6). – P. 481-486. – doi: 10.1111/coa.12171
133. Diagnostic strategies in nasal congestion / J. Krouse, V. Lund, W. Fokkens, [et al.] // *Int. J. Gen. Med.* – 2010. – 3V – P. 59-67.
134. Dimitrijević, S. Childhood Asthma and its Comorbidities Scientific / S. Dimitrijević, S. Živanović, L. Šaranac // *Journal of the Faculty of Medicine in Niš*. – 2011. – V. 28 (2). – P.83-88.
135. Dixon, A.E. Rhinosinusitis and asthma: the missing link / A.E. Dixon // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – V. 15 (1). – P. 19-24. – doi: 10.1097/MCP.0b013e32831da87e
136. Dogru, M. Does adenoid hypertrophy affect disease severity in children with allergic rhinitis? / M. Dogru, M.F. Evcimik, O.F. Calim // *Eur Arch. Otorhinolaryngol.* – 2017. – V. 274 (1). – P. 209-213. – doi: 10.1007/s00405-016-4196-x
137. Downie, S.R. Symptoms of persistent allergic rhinitis during a full calendar year in house dust mite-sensitive subjects / S. R. Downie, M. Andersson, J. Rimmer // *Allergy*. – 2004. – V. 59 (4) – P. 406-414.
138. Kanagalingam, S. Effect of obesity on sinonasal disease in asthma / S. Kanagalingam, S. S. Shehab, D. A. Kaminsky [et al.] // *J. of Asthma*. – 2018. – V. 5 (55) – P. 525-531. doi: 10.1080/02770903.2017.1341522
139. Efficacy and usability of a novel nebulizer targeting both upper and lower airways / D. Posa, A. Pizzulli, P. Wagner [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2017. – V. 43 (1). – P. 89. – doi: 10.1186/s13052-017-0400-x.
140. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol [et al.] // *Rhinology*. – 2012. – V. 50 (1). – P. 1-12. – doi: 10.4193/Rhino50E2
141. European Innovation Partnership on, A., et al., Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs) / J. Bousquet, A. Addis, I. Adcock [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2014. – V. 44 (2). – P. 304-323. – doi: 10.1183/09031936.00014614

142. Evidence of maxillary sinus inflammation in seasonal allergic rhinitis / F. M. Barody, S. M. deTineo, M. Naclerio [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2012. – V.146 (6). – P. 880-886. – doi: 10.1177/0194599811435972
143. Factors associated with asthma control in children: findings from a national Web-based survey / M.Sasaki, K. Yoshida, Y. Adachi [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – V. 25 (8). – P. 804-809. – doi: 10.1111/pai.12316.
144. Fahy, J.V. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many / J.V. Fahy // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – V. 15 (1). – P. 57-65. – doi: 10.1038/nri3786
- 145 .Galli, S.J. IgE and mast cells in allergic disease / S.J. Galli, M. Tsai // *Nat. Med.* – 2012. – V. 18 (5). – P. 693-704. – doi: 10.1038/nm.2755
146. Gandhi, V.D. Airway epithelium interactions with aeroallergens: role of secreted cytokines and chemokines in innate immunity / V.D. Gandhi, H. Vliagoftis // *Front Immunol.* – 2015. – V.6. – p. 147. – doi: 10.3389/fimmu.2015.00147
147. Garcia-Marcos Alvarez, L. Asthma and chronic diseases of the upper respiratory airway / L. Garcia-Marcos Alvarez, M. Gotz // *An Esp Pediatr.* – 2001. – V. 54 (6). – P. 567-572.
148. GINA, Asthma G.I.f. GINA report, global strategy for asthma management and prevention. <http://ginasthmaorg/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-managementand-prevention> 2017.
149. Goldbart, A.D., Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. A.D. Goldbart, S. Greenberg-Dotan, A. Tal // *Pediatrics.* – 2012. – V. 130 (3). – p. 575-580. – doi: 10.1371/journal.pone.0034967
150. Grossman, J. One airway, one disease / J. Grossman // *Chest.* – 1997. – V. 111(2 Suppl). – P. 11-16.
151. Hamouda, S. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study / Hamouda, S.Karila, C.Connault // *T. Clin. Exp. Allergy.* – 2008. – V. 38 (5). – P. 761-766. –10.1111/j.1365-2222.2008.02953.x
152. Hofmaier, S. Allergic airway diseases in childhood: an update / S. Hofmaier // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2014. – V. 25 (8) – P. 810-816. – doi: 10.1111/pai.12322
153. Holgate, S.T. A look at the pathogenesis of asthma: the need for a change in direction / S.T. Holgate // *Discov. Med.* – 2010. – V. 9 (48). – P 439-447.
154. ICON: chronic rhinosinusitis / C. Bachert, R. Pawankar, L. Zhang [et al.] // *World Allergy Organ. J.* – 2014. – V.7 (1). – P. 25. – doi: 10.1186/1939-4551-7-25.
155. Ignarro, L.J. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. 2nd Edition / L. J. Ignarro // Academic Press. – 2010. — 831 p.
156. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their supernatants / G. Del Prete, E. Maggi, P. Parronchi [et al.] // *J. Immunol.* –1988. – V. 140 (12). – P. 4193-4198.

157. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchodilation testing / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Pistorio [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, – 2008. – V. 101 (1). – P. 42-46. –doi: 10.1016/S1081-1206(10)60833-2.
- 158 .Impact of nasal symptoms on the evaluation of asthma control / C.C. Huang, P. H. Chang, P. W. Wu [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. –V. 96 (8). – P. e6147. – doi: 10.1097/MD.00000000000006147
159. Influence of nasal septum deformity on nasal obstruction, disease severity, and medical treatment response among children and adolescents with persistent allergic rhinitis / F. Marino-Sanchez, M. Valls-Mateus, P. Cardenas-Escalante [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2017. – V. 95 – P. 145-154. – doi: 10.1016/j.ijporl.2017.02.005
160. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. – *Allergy*. –1994. –V. 49 (19 Suppl). – P. 1-34.
161. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis / S.K. Wise, S. Y. Lin, E. Toskala [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2018. – V. 8 (2). – P. 108-352.– doi: 10.1002/alr.22073.
- 162 .International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis / R. R. Orlandi, T. T. Kingdom, P. H. Hwang [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2016. – V.6 Suppl 1– P. S22-209. – doi: 10.1002/alr.21695.
163. Is home spirometry useful in diagnosing asthma in children with nonspecific respiratory symptoms? / A.F. Brouwer, C. A. Visser, E. Duiverman [et al.] // *J. Pediatr. Pulmonol.* – 2010. – V. 45 (4). – P. 326-32. – doi: 10.1002/ppul.21183
164. Julia, J.C., M.E. Burches, and A. Martorell, Active anterior rhinomanometry in paediatrics. Normality criteria / J.C.Julia, M.E. Burches, A. Martorell // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. –2011. – V. 39 (6). – P. 342-6. – doi: 10.1016/j.aller.2010.10.004
165. Keeler, J. Measuring Nasal Obstruction / J. Keeler, S.P. Most // *Facial Plast. Surg. Clin. North. Am.* –2016. –V. 24 (3). –P. 315-22. – doi: 10.1016/j.fsc.2016.03.008
166. Keidel, W.D. Über die Verwendung des Ultraschall in der klinischen Diagnostik / W.D. Keidel // *Äztl. Forsch., Z. Forschungsergebn ges Med.* – 1947. – V.1–P. 349.
167. Krouse, J.H. Asthma Management for the Otolaryngologist / J.H. Krouse // *Otolaryngol. Clin. North Am.* – 2017. – V. 50 (6). – P. 1065-1076. – doi: 10.1016/j.otc.2017.08.006
168. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis / E. V. Ponte, R. Franco, H. F. Nascimento [et al.] // *Allergy*. – 2008. – V. 63 (5) – P. 564-9. – doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01624.x

169. Lai, L. Pediatric chronic sinusitis and asthma: a review / L. Lai, R.J. Hopp, R.P. Lusk // J. Asthma – 2006. – V. 43 (10) – P. 719-25. – doi: 10.1080/02770900600620269
170. Lazar, R.H. Comparison of plain radiographs, coronal CT, and intraoperative findings in children with chronic sinusitis / R.H. Lazar, R.T. Younis, L.S. Parvey // Otolaryngol. Head. Neck Surg. – 1992. – V. 107 (1) – P. 29-34.
171. Lim, H.F. Airway Inflammation and Inflammatory Biomarkers / H.F. Lim, P. Nair // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2018. – V. 39 (1) – P. 56-63. – doi: 10.1055/s-0037-1606217
172. Local Allergic Rhinitis in Pediatric Patients: Is IgE Dosage in Nasal Lavage Fluid a Useful Diagnostic Method in Children? / L. Colavita, N. Catalano, G. Sposito [et al.] // Int. J. Mol. Cell. Med. – 2017. – V. 6 (3). – P. 174-182. – doi: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.174
173. Local Atopy in Childhood Adenotonsillar Hypertrophy / K. S. Cho, S. H. Kim, S. L. Hong [et al.] // Am J. Rhinol. Allergy. – 2018. – V. 32 (3). – P. 160-166. – doi: 10.1177/1945892418765003
174. Local Immune Responses in Children and Adults with Allergic and Nonallergic Rhinitis / K. S. Lee, J. Yu, D. Shim [et al.] // PLoS One. – 2016. – V. 11 (6) – P. e0156979. – doi: 10.1371/journal.pone.0156979
175. London, N.R. The Role of the Sinonasal Epithelium in Allergic Rhinitis / N.R. London, M. Ramanathan // Otolaryngol. Clin. North. Am. – 2017. – V. 50 (6) – P. 1043-1050. – doi: 10.1016/j.otc.2017.08.002
176. Measurement tools for the diagnosis of nasal septal deviation: a systematic review / T. Aziz, V. Biron, K. Ansari [et al.] // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2014. – V. 43. – P. 11. – doi: 10.1186/1916-0216-43-11.
177. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome / M. Groger, C. Klemens, S. Wendt [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2012. – V. 159 (2). – P. 171-8. – doi: 10.1159/000336169
178. Medical treatment of allergy in children with recurrent or chronic sinusitis / S. Abdollahi-Fakhim / M. Sadegi-Shabestari M. Mousavi-Agdas [et al.] // Niger Med. J. – 2014. – Vol. 55 (6). – P. 474-479. – doi: 10.4103/0300-1652.144700.
179. Mendes, A.I. Objective and subjective assessments of nasal obstruction in children and adolescents with allergic rhinitis / A.I. Mendes, G.F. Wandalsen, D. Solé // J. de Pediatr. – 2012. – V. 88 (5). – P. 389-95. – doi: 10.2223/JPED.2213
180. Mierzejewska, A. Nasal Cytology as a Marker of Atopy in Children / A. Mierzejewska, A. Jung, B. Kalicki // Dis. Markers. – 2017. – P. 4159251. – doi: 10.1155/2017/4159251

181. Modrzynski, M. An analysis of the incidence of adenoid hypertrophy in allergic children / M. Modrzynski, E. Zawisza // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, – 2007. – V. 71 (5). – P. 713-9. – doi: 10.1016/j.ijporl.2006.12.018
182. Monitoring asthma in children / M. W. Pijnenburg, E. Baraldi, P. L. Brand [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – V. 45 (4). – P. 906-25. – doi: 10.1183/09031936.00088814
183. Mouth breathing, another risk factor for asthma: the Nagahama Study / Y. Izuhara, H. Matsumoto, T. Nagasaki [et al.] // *Allergy*. – 2016. – V. 71 (7). – P. 1031-1036. – doi: 10.1111/all.12885
184. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report / C. Cingi, P. Gevaert, R. Mosges [et al.] // *Clin Transl Allergy*, – 2017. – V.7. – P. 17. –doi: 10.1186/s13601-017-0153-z
185. Murdoch, J.R. Chronic inflammation and asthma / J.R. Murdoch, C.M. Lloyd // *Mutat. Res.* – 2010. – V. 690 (1-2). – P. 24-39. –doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.09.005
186. Nasal Airflow Measured by Rhinomanometry Correlates with FeNO in Children with Asthma / I. C. Chen, Y. T. Lin, J. H. Hsu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – V. 11 (10). – p. e0165440 – doi: 10.1371/journal.pone.0165440
187. Nasal and bronchial response to exercise in children with seasonal allergic rhinitis out of the pollen season / K. Harmanci, B. Urhan, H. Anil [et al.] // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2015. – V. 5 (2).– P. 143-148. – doi: 10.1002/alr.21455
188. Nasal and exhaled nitric oxide in allergic rhinitis / K. J. Lee, S. H. Cho, S. H. Lee [et al.] // *Clinical and Experimental Otorhinolar.*– 2012. – V. 5 (4). – P. 228-233. – doi: 10.3342/ceo.2012.5.4.228
189. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation / F. M. Baroody, S. M. deTineo, M. Naclerio [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V.121 (5). – P. 1126-1132– doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.010
190. Nasal cytology in children: recent advances / M. Gelardi, G. Luigi Marseglia, A. Licari [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2012. – V.38. – P. 51. – doi: 10.1186/1824-7288-38-51
191. Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology / M.A. Tosca, A. M. Riccio, G. L. Marseglia [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2001. – V. 31 (4). – P. 609-615.
192. Nasal endoscopy in asthmatic children: clinical role in the diagnosis of rhinosinusitis / F. Ameli, P. Castelnovo, F. Pagella, [et al.] // *Rhinology*. – 2004. – V. 42 (1). – P. 15-18.
193. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis / F. Ameli, F. Brocchetti, M. A. Tosca [et al.] // *Laryngoscope*. – 2011. – V.121 (10). – P. 2055-2059. – doi: 10.1002/lary.22156

194. Nasal lavage, blood or sputum: Which is best for phenotyping asthma? / C. F. de Farias, M. Amorim, M. Dracoulakis [et al.] // *Respirology*. – 2017. – V. 22 (4). – P. 671-677. – doi: 10.1111/resp.12958
195. Nasal mucosa temperature as a marker of disease in children with allergic rhinitis / D. G. Peroni, E. Cattazzo, I. Chinellato [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy*. – 2012. – V. 26 (4). – P. 115-118. – doi: 10.2500/ajra.2012.26.3803
196. Nasal mucosal temperature in relation to nasal airflow as measured by rhinomanometry / J. Lindemann, T. Keck, M.O. Scheithauer [et al.] // *Am. J. Rhinol.* – 2007. – V. 21 (1) – p. 46-49.
197. Nasal nitric oxide and nasal allergy / V.M. Struben, M. H. Wieringa, L. Feenstra [et al.] // *Allergy*. – 2006. – V. 61 (6). – P. 665-670. – doi: 10.1111/j.1398-9995.2006.01096.x
198. Nasal nitric oxide and sinonasal disease: a systematic review of published evidence / P. S. Phillips, R. Sacks, G. N. Marcellis [et al.] // *Otolaryn. Head Neck Surg.* – 2011. – V. 144 (2). – P. 159-169.
199. Nasal obstructive disorders induce medical treatment failure in paediatric persistent allergic rhinitis (The NODPAR Study) / F. S. Marino-Sanchez, M. Valls-Mateus, K. Ruiz-Echevarria [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2017. – V. 28 (2). – P. 176-184. – doi: 10.1111/pai.12679
200. Nasal septal deviation with obstructive symptoms: Association found with asthma but not with other general health problems / Ahn, J.C., Lee W. H., We. J. [et al.] // *Am J. Rhinol. Allergy*. – 2016. – V.30 (2): – P.17-20. – doi:10.2500/ajra.2016.30.4277.
- 201, Nasobronchial interaction / C. Cingi, N. B. Muluk, B. Cobanoglu [et al.] // *World J. Clin. Cases*. – 2015. – V.3 (6). – p. 499-503. – doi: 10.12998/wjcc.v3.i6.499
202. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis / R. A. Nathan, R. Eccles, P. H. Howarth [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – V. 115 (3 Suppl 1). – P. 442-459. –doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.015
203. Okubo. K. Evaluation of efficacy, safety and effects on rhinitis-specific QOL by fluticasone propionate in pediatric patients with seasonal allergic rhinitis [et al.] // *Allergol. Immunol.* – 2005. – V. 12. – P. 318-331.
204. Ozdoganoglu, T. The burden of allergic rhinitis and asthma / T. Ozdoganoglu, M. Songu // *Ther Adv. Respir. Dis.* – 2012. – V. 6 (1). – P. 11-23. – doi: 10.1177/1753465811431975
205. Pale nasal mucosa affects airflow limitations in upper and lower airways in asthmatic children / C. Motomura, H. Odajima, A. Yamada [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. – 2016. – V. 6 (4). – P. 220-225. – doi: 10.5415/apallergy.2016.6.4.220
206. Patel, N.A. Pediatric airway study: Endoscopic grading system for quantifying tonsillar size in comparison to standard adenotonsillar grading systems / N.A. Patel, K.

- Carlin, J.M. Bernstein // *Am. J. Otolaryngol.* – 2018. – V. 39 (1). – P. 56-64. – doi: 10.1016/j.amjoto.2017.10.013
207. Pawankar, R. Rhinosinusitis in children and asthma severity / R. Pawankar, M.E. Zernotti // *Curr. Opin Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – V. 9 (2). – P. 151-153. – doi: 10.1097/ACI.0b013e328329221d
208. Pelikan, Z. Diagnostic value of nasal allergen challenge combined with radiography and ultrasonography in chronic maxillary sinus disease / Pelikan, Z.// *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2009. – V. 135(12): – P. 1246-1255. – doi: 10.1001/archoto.2009.189
209. Piccirillo, J.F. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20) / J.F. Piccirillo, M.G. Merritt, M.L. Richards // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2002. – V. 126 (1). – P. 41-47. – doi: 10.1067/mhn.2002.121022
210. Predictive findings of allergic disease in fiberoptic nasolaryngoscopy / C. Brook, J. P. Noordzij, K. Russell [et al.] // *Laryngoscope.* – 2015. – V.125 (2). – P. 286-290. – doi: 10.1002/lary.24880
211. Prevalence and comorbidity of allergic diseases in preschool children / H. Y. Kim, E. B. Kwon, J. H. Baek [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2013. – V. 56 (8) – P. 338-342. – doi: 10.3345/kjp.2013.56.8.338
212. Quality of life questionnaires in otorhinolaryngology: a systematic overview/ S. P. C. Koenraads, M. C. J. Aarts, E. L. van der Veen [et al.] // *Clin. Otolaryngol.* – 2016. – V. 41 (6). – P. 681-688. – doi: 10.1111/coa.12586
213. Relationship between rhinitis duration and worsening of nasal function / G. Ciprandi, I. Cirillo, A. Pistorio [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2008. – V.138 (6). – P. 725-729. –doi: 10.1016/j.otohns.2008.03.027
214. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with seasonal allergic rhinitis / G. Ciprandi, I.Cirillo, A.Pistorio [et al.] // *Annals of Allergy Asthma & Immunology.* – 2005. – V. 94 (2). –P. 258-261. – doi: 10.1016/j.otohns.2008.03.027
215. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease / B. Steelant, S. F. Seys, G. Boeckxstaens, [et al.]// *Rhinology.* – 2016. – V. 54(3). – P. 195-205. – doi: 10.4193/Rhin15.376.
216. Revonta, M. Ultrasound testing in the diagnosis and management of maxillary sinusitis in children (author's transl) / M. Revonta, J. Suonpaa, O.H. Meurman // *HNO.* – 1980. – V. 28 (3). – p. 91-96.
217. Rhino-Bronchial Syndrome. The SIO-AIMAR (Italian Society of Otorhinolaryngology, Head Neck Surgery-Interdisciplinary Scientific Association for the Study of the Respiratory Diseases) survey / D. Passali, F. Benedetto de, M. Benedetto de [et al.] // *Ac. Otorhinolar. Ital.* – 2011. – V. 31 (1). – P. 27-34.

218. Role of interleukins in induction and regulation of human IgE / S. Romagnani, E. Maggi, G. Del Prete [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 1989. – V. 7 (3). – P. 117-22.
219. Rosati, M.G. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis / M.G. Rosati, A.T. Peters // Am. J. Rhinol. Allergy – 2016. – V. 30 (1). – P. 44-7. – doi: 10.2500/ajra.2016.30.4252
220. Rotiroti, G. Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses / G. Rotiroti, G. Roberts, G.K. Scadding // Pediatr. Allergy. Immunol. – 2015. – V. 26 (2). – P. 103-10. – doi: 10.1111/pai.12339.
221. Screening for sinus disease in patients with asthma: a computed tomography-controlled comparison of A-mode ultrasonography and standard radiography / R.Pfister, M. Lutolf, A. Schapowal [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1994. – V. 94 (5). – P. 804-9.
222. Segal, N. Nasal polyps in the pediatric population / N. Segal, O. Gluk, M. Puterman // B-ENT. – 2012. – V. 8 (4). – P. 265-7.
223. Shopfner, C.E. Roentgen evaluation of the paranasal sinuses in children / C.E. Shopfner, J.O. Rossi // Am. J. Roentgenol. Radium. Ther Nucl. Med. – 1973. – V. 118 (1):– P. 176-86.
224. Sino-Nasal 5 Questionnaire is Associated with Poor Asthma Control in Children with Asthma / S. Kilaikode, P. J. Shukla, G. Phull [et al.] // Children (Basel). – 2017. – V.4 (7). – doi: 10.3390/children4070054
225. Sino-nasal characteristics in asthmatic patients / W.M. Thorstensen V. Bugten, M. Sue-Chu [et al.] // Otolaryng. Head Neck Surg. – 2012. – V. 147 (5). – P. 950-7. – doi: 10.1177/0194599812451408.
226. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma / A. Anfuso, H. Ramadan, A. Terrell [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2015. – V. 114 (2): – P. 103-110. – doi: 10.1016/j.anai.2014.10.024.
227. Smurthwaite, L. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma / L. Smurthwaite, S.R. Durham // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2002. – V. 2 (3). – P. 231-8.
228. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure / P. Badorrek, M. Muller, W. Koch [et al.] // Ann Allergy Asthma Immunol. / – 2017. – V. 118 (3). – P. 290-297. – doi: 10.1016/j.anai.2017.01.018
229. Standardisation of spirometry / M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco [et al.] // Eur. Respir. J. – 2005. – V. 26 (2). – P. 319-338. – doi: 10.1183/09031936.05.00034805

230. Subbarao, P. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors / P. Subbarao, P. J. Mandhane, M.R. Sears // *CMAJ*. – 2009. – V. 181 (9). – P. 181-190. – doi: 10.1503/cmaj.080612
231. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study / J. Bousquet, S. Arnavielhe, A. Bedbrook [et al.] // *Allergy*. – 2018. – V. 73 (2). – P. 505-510. – doi: 10.1111/all.13307
232. The association of residential mold exposure and adenotonsillar hypertrophy in children living in damp environments / O. Atan Sahin, N. Kececioglu, M. Serdar [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2016. – V. 88. – P. 233-238. – doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.018.
233. The current prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema related symptoms in school-aged children in Costa Rica / M.E. Soto-Martinez, A. Yock-Corrales, K. Camacho-Badilla [et al.] // *J. Asthma* – 2018. – P. 1-9. – doi: 10.1080/02770903.2018.1455860.
234. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter / D.V. Wallace, M. S. Dykewicz, D. I. Bernstein [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – V. 122 (2 Suppl). – P. 1-84. – doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
235. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood / S. P. Nissen, H. F. Kjaer, A. Host [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013. – V. 24 (6). – P. 549-555. – doi: 10.1111/pai.12108
236. The reliability of clinical tonsil size grading in children. *JAMA* / D. S. Kumar, D. Valenzuela, F. K. Kozak [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2014. – V. 140 (11) – P. 1034-1037. – doi: 10.1001/jamaoto.2014.2338
237. The role of local allergy in the nasal inflammation / K. J.Cheng, M. L. Zhou, Y. Y. Xu [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2017. – V. 274 (9). – P. 3275-3281. – doi: 10.1007/s00405-017-4640-6
238. The Role of Target Organ Diagnostic Approach in Seasonal Allergic Rhinitis: Nasal Smear Eosinophils / J. Nurkic, M. A. Ahmad, N. Arifhodzic [et al.] // *Mater. Sociomed.* – 2016. – V. 28(2). – P. 125-128. – doi: 10.5455/msm.2016.28.125-128
239. The role of ultrasonography in the evaluation of maxillary sinusitis in pediatrics / O. Fufezan, C. Asavaoie, P. Chereches Panta [et al.] // *Med Ultrason*, – 2010. – V. 12 (1). – P. 4-11.
240. Transfer of innovation on allergic rhinitis and asthma multimorbidity in the elderly (MACVIA-ARIA) - EIP on AHA Twinning Reference Site (GARD research demonstration project) / J. Bousquet, I. Agache, M. R. Aliberti [et al.] // *Allergy*. – 2018. – V. 73(1). – P. 77-92. – doi:10.1111/all.13218

241. Tworek, D. Nasal nitric oxide measurements in the assessment of nasal allergen challenge / D. Tworek, P. Kuna // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2012. – V. 22 (2). – P. 102-108.
242. Undem, B.J. Neurobiology of the upper and lower airways / B.J. Undem, M. McAlexander, D.D. Hunter // *Allergy.* – 1999. – V. 54 Suppl 57: – P. 81-93.
243. Unilateral inferior turbinate bone hypertrophy: is it compensatory or congenital? / G.Aslan, L.Uzun, M. B. Ugur [et al.] // *Am J. Rhinol. Allergy.* –2013. – V. 27 (4). – P. 255-259. – doi: 10.2500/ajra.2013.27.3918.
244. Upper airway x 1: allergic rhinitis and asthma: united disease through epithelial cells / A. Bourdin, D. Gras, I. Vachier [et al.] // *Thorax.* – 2009. – V. 64 (11). – P. 999-1004. – doi: 10.1136/thx.2008.112862
245. Use of intranasal corticosteroids in adenotonsillar hypertrophy / E. U. Sakarya, N. Bayar Muluk, E. G. Sakalar [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2017. – V. 131 (5). – P. 384-390. – doi: 10.1017/S0022215117000408.
246. Use of standard radiography to diagnose paranasal sinus disease of asthmatic children in Taiwan: comparison with computed tomography / L.C. Chen, J.L. Huang, C.R. Wang [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* –1999. –V. 17 (2). – P. 69-76.
247. Validated Questionnaires heighten detection of Difficult Asthma Comorbidities / N. Radhakrishna, T. R. Tay, F. Hore-Lacy [et al.] // *J. Asthma.* –2017. – V. 54 (3). – P.294-299. –doi: 10.1080/02770903.2016.1212369
248. W.H.O. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. : <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>. 2016.
249. Wood, L.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma / L.G. Wood, K.J. Baines, J. Fu // *Chest/* – 2012. – V.142. – P. 86-93.
250. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys / M.I. Asher, S. Montefort, B. Bjorksten [et al.] // *The Lancet.* – 2006. –V. 368 (9537). – P. 733-743. – doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
251. Zapletal, A. Nasal airflow and resistance measured by active anterior rhinomanometry in healthy children and adolescents / A. Zapletal, J. Chalupova // *Pediatr. Pulmonol.* - 2002.- V. 33(3). - P. 174-180. - doi:10.1002/ppul.10066
252. The evaluation of adenoid hypertrophy and abstruction grading based on rhinomanometry after nasal decongestant in children / A.M. Zicari, A. Rugiano, G. Ragusa [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2013. - V. 17 (21). - P. 2962-2967.