

doi : 10.52485/19986173_2022_1_87

УДК: 616 – 092.4 – 002.233.

Власова А.Н., Витковский Ю.А., Гаймоленко И.Н.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Обструктивный бронхит является распространенной патологией среди бронхолегочных заболеваний во всех возрастных группах, в частности с ослабленным иммунитетом, аллергической предрасположенностью и у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. В статье рассмотрены факторы риска, которые могут способствовать развитию обструктивного бронхита у детей дошкольно-школьного возраста.

Цель исследования. Изучение содержания некоторых молекул иммунологической защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 103 ребенка, в возрасте 6 ± 1 лет (от 3 до 8 лет). С целью оценки факторов риска рекуррентных респираторных инфекций у всех детей изучались анамнестические данные (течение антенатального периода, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям). Проведена оценка частоты и структуры острых респираторных заболеваний за 12 месяцев до включения детей в исследование. На основании расчета индекса резистентности дети разделены на две группы: с рекуррентными респираторными инфекциями (острый ринофарингит, острый простой бронхит, обструктивный бронхит) – 68 и здоровые дети – 35. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 10.0 с использованием критериев: Манна-Уитни, Фишера, коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и заключение. Установлены факторы развития рекуррентных респираторных инфекций: хроническая фетоплацентарная недостаточность, патология центральной системы на первом году жизни ребенка, отягощенный аллергический анамнез, а также низкий уровень метаболита витамина D и белка сурфактанта. Определены факторы развития обструктивного бронхита у детей, среди которых имеют место: низкий уровень 25(OH)D₃, α -дефензинов 1-3, высокая концентрация IgE в сыворотке крови, а также низкое содержание белка сурфактанта SP-D в конденсате выдыхаемого воздуха.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, обструктивный бронхит, витамин D, белок сурфактанта SP-D, IgE, α -дефензины 1-3

Vlasova A.N., Vitkovsky Yu.A., Gaimolenko I.N.

PATHOGENETIC FACTORS OF OBSTRUCTIVE BRONCHITIS DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

Chita State Medical Academy, 39a, Gorky's street, Chita, Russia, 672000

Abstract. Obstructive bronchitis is a common pathology among bronchopulmonary diseases in all age groups, in particular those with weakened immunity, allergic predisposition and in children with recurrent respiratory infections. Article discusses the risk factors that can contribute to the development of obstructive bronchitis in preschool children.

The aim of the research. The study of the content of some molecules of immunological protection in children with recurrent respiratory infections.

Materials and methods. The study involved 103 children, aged 6 ± 1 years (from 3 to 8 years). In order to assess risk factors for recurrent respiratory infections, anamnestic data were studied in all children (the course of the antenatal period, hereditary predisposition to allergic diseases). The frequency and structure of acute respiratory diseases were assessed 12 months before the inclusion of children in the study. Based on the calculation of the resistance index, children were divided into two groups: with recurrent respiratory infections (acute nasopharyngitis, acute simple bronchitis, obstructive bronchitis) - 68 and healthy children - 35. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 software package using the criteria: Mann - Whitney, Fisher, Spearman's correlation coefficient.

Results and conclusion. Factors for the development of recurrent respiratory infections have been established: chronic fetoplacental insufficiency, pathology of the central system in the first year of a child's life, aggravated allergic history, as well as low levels of vitamin D metabolite and surfactant protein. The factors of development of obstructive bronchitis in children were determined, among which there are: low level of 25(OH)D₃, α -defensins 1-3, high concentration of IgE in blood serum, as well as low content of SP-D surfactant protein in exhaled air condensate.

Key words: recurrent respiratory infections, obstructive bronchitis, vitamin D, surfactant protein SP-D, IgE, α -defensins 1-3

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущую позицию среди всех заболеваний дыхательной системы [1]. Особенно актуальна данная проблема у детей раннего и дошкольного возраста, начинающих посещать детский сад. В этот период частота ОРИ может достигать 8-12 в год у 40-50 % организованных детей. По данным литературы, до 85% детской популяции переносят острые заболевания в периоде адаптации к образовательным учреждениям, чаще всего болеют дошкольники. По последним литературным данным, отмечена связь рекуррентных инфекционных и аллергических заболеваний. Дети, предрасположенные к аллергии, чаще болеют ОРИ. Дети, которые часто переносят обструктивные бронхиты (4 и более раза в год), предрасположены к развитию бронхиальной астмы. К настоящему времени обнаружена связь между повторными обструкциями и бронхиальной астмой у 15-30 % детей [1, 2].

В последние годы активно изучается содержание молекул иммунной защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями, а также роль предикторов в развитии бронхиальной астмы в этой группе детей [3, 4, 5].

Целью исследования явилось изучение содержания некоторых молекул иммунологической защиты у детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ).

Материалы и методы исследования.

Исследование проводилось согласно протоколу Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. и Хельсинкской декларации ВМА, 2000г.

Проведено одноцентровое нерандомизированное сравнительное исследование, в котором приняли участие 103 ребенка дошкольно-школьного возраста. Средний возраст составил 6 $\pm$ 1 лет (от 3 до 8 лет), из них мальчиков – 56 (54%), девочек – 47 (46%).

На первом этапе исследования сплошным одномоментным методом проведен анализ анамнестических и клинических данных у детей, наблюдающихся в поликлиниках города Читы. С целью оценки факторов риска рекуррентных респираторных инфекций (РРИ) у всех детей изучались анамнестические данные (течение антенатального периода, заболевания первого года жизни ребенка, наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям). Проведена оценка частоты и структуры острых респираторных заболеваний за 12 месяцев до включения детей в исследование. На основании расчета индекса резистентности (ИР) дети разделены на две группы. В первую группу с РРИ вошли 68 детей. Критерии включения: организованные дети с индексом резистентности более 0,5 в год, что соответствует низкой резистентности.

Вторую (контрольную) группу составили 35 детей со 2 группой здоровья, имеющими индекс резистентности 0,5 и менее в год.

Критерии исключения из исследования: наличие острого заболевания у пациента, хронические и наследственные заболевания, а также нежелание пациента и (или) его родителей принимать участие в исследовании.

На втором этапе исследования, с целью изучения показателей иммунологической защиты, дети с РРИ были разделены на подгруппы в зависимости от нозологической формы заболевания: дети с острым ринофарингитом (n=33), с острым простым бронхитом (n=10) и с обструктивным бронхитом (n=25). У всех детей исследован уровень метаболита витамина D (25(OH)D₃) с помощью набора «IDS OSTEIA», основанного на методе иммуноферментного анализа. Исследование концентрации IgE, IgA, IgG, IgM, α -дефензинов 1-3 в сыворотке крови проводилось с помощью набора ООО «Вектор-Бест». Содержание кальция в

конденсате выдыхаемого воздуха определяли проведением фотометрического теста. Концентрацию белка сурфактанта (SP-D) в конденсате выдыхаемого воздуха оценивали методом иммуноферментного анализа.

Полученные результаты обрабатывались с помощью пакета программ Statistica версия 10.0. Проведен анализ вида распределения по методу Колмогорова-Смирнова. При ненормальном распределении данные представлены в виде медианы (Me 25 – 75%), для оценки различия средних величин двух несвязанных выборок применяли критерий U-Манна-Уитни (рм-*u*). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для оценки относительного риска использовался расчет отношения шансов и его 95% доверительный интервал. К числу наиболее значимых факторов были отнесены информативные признаки со значением ОР более 1,0, при $p \leq 0,05$. С целью определения степени связи между двумя величинами проводился корреляционный анализ с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Среди антенатальных факторов риска формирования частой респираторной заболеваемости статистически значимыми явились следующие показатели. Хроническая фетоплацентарная недостаточность чаще отмечалась в первой группе, чем во второй – 45 (66%) и 10 (28%) соответственно, ОР=5,0, $p=0,0003$. Угроза прерывания беременности выявлена в первой группе у 7 (10%) женщин, во второй – у 4 (11%), ОР=0,89, $p=0,9$. Преэклампсия встречалась у 9 (13%) матерей 1 группы и 4 (11%) 2 группы соответственно, ОР=1,1, $p=0,9$. В структуре заболеваний на первом году жизни у детей 1 группы чаще наблюдалась патология со стороны центральной нервной системы (перинатальное поражение центральной нервной системы) – 54 (79%), по сравнению со 2 группой – 17 (48%), ОР=4,0, $p=0,003$.

Предрасположенность к аллергическим заболеваниям оценивали по наследственному анамнезу у родственников. У 29 (43%) детей с РРИ отмечен неблагоприятный аллергологический анамнез по сравнению с группой здоровых детей – 1 (3%), соответственно, ОР=58,5, $p=0,0001$.

Таким образом, факторами риска развития повторных респираторных инфекций у детей явилось неблагоприятное течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность), установленный диагноз перинатального поражения нервной системы на 1 году жизни, а также отягощенный аллергический анамнез.

Анализ структуры заболеваний за последний год наблюдения показал, что у большей части детей с РРИ установлен диагноз ринофарингит – 33 ребенка (48%), 25 (37%) детей переносили бронхит с повторными эпизодами обструкции (3-4 и более в год), а 10 (15%) пациентов наблюдались на педиатрическом участке с острым простым бронхитом.

У детей с острым ринофарингитом и острым простым бронхитом разницы концентраций 25(ОН)D₃ не выявлено по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$) (таблица 1). Однако у детей с обструктивным бронхитом обнаружена низкая концентрация данного метаболита витамина D в 2 раза по сравнению с группой здоровых детей ($p=0,03$), что может приводить к снижению сопротивляемости организма к инфекционным патогенам [3, 4].

Огромное значение играет витамин D в процессах регуляции гуморального и клеточного иммунного ответа. Являясь иммуномодулятором, витамин D также способствует синтезу катионного белка кателицидина [4]. При снижении концентрации 25(ОН)D₃ отмечаются нарушения иммунной защиты. В литературе известны данные о влиянии витамина D на аллергические процессы в организме человека [2].

У детей с рекуррентными респираторными инфекциями выявлены нарушения защитных механизмов, включающих: Т-лимфоциты, цитокины, иммуноглобулины классов А, М и G; гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса [5].

В обеих группах детей содержание IgA, IgG, IgM не отличалось от показателей контрольной группы. Однако выявлены высокие значения уровня IgE у детей с обструктивным бронхитом, превышающие концентрацию показателя у здоровых детей в 19

раз – 135 МЕ/мл и 7 МЕ/мл соответственно (таблица 1). Нами получены данные, подтверждающие гиперпродукцию IgE у 43% детей с РРИ. По данным литературы, у большей доли детей с повторными респираторными инфекциями отмечается повышенный риск аллергизации организма, в связи с выделением токсинов вирусов и бактерий и развитием иммунной реакции на них. Не исключается роль дефицита витамина D в формировании сенсibilизации [4].

Дефензины относятся к семейству низкомолекулярных катионных пептидов. Известно, что α -дефензины 1-3 участвуют в формировании местной защиты от вирусных патогенов [6, 7].

Обнаружена низкая концентрация α -дефензинов 1-3 у детей с обструктивным бронхитом (43 пг/мл), что в 4 раза ниже показателя здоровых и других детей из группы РРИ, $p=0,002$ (таблица 1). Снижение концентрации α -дефензинов 1-3 в организме предрасполагает к развитию рецидивирующих респираторных инфекций [6, 7]. Данный факт может свидетельствовать о недостаточной активации иммунной системы в критической ситуации.

Последние годы для диагностики различных заболеваний в детском возрасте применяются малоинвазивные методики. Сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) является одной из подобных методик. КВВ позволяет диагностировать болезни легких путем определения различных химических соединений, в том числе и сурфактанта легочной ткани [8]. Сурфактант является важным составляющим компонентом в модулировании процессов иммунитета в легочной ткани. Наибольший интерес представляет поверхностно-активный белок сурфактанта SP-D. Данный белок синтезируется альвеолоцитами 2-го типа, а также клетками Клара [9, 10]. Основной функцией SP-D является его участие в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета.

Таблица 1

Содержания некоторых молекул иммунологической защиты
у детей с рекуррентными респираторными инфекциями

Показатель	Дети с рекуррентными респираторными инфекциями, n=68			Контрольная группа, n=35	p*
	Острый ринофарингит, n=33	Острый простой бронхит, n=10	Обструктивный бронхит, n=25		
1	2	3	4	5	6
25(ОН)D нмоль/мл	35 (10-68)	48 (19-65)	31 (11 - 62)	63 (32-191)	$p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-5} = 0,06$ $p_{4-5} = 0,03$
IgE МЕ/мл	16 (2-1090)	34 (7-319)	135 (11 -1309)	7 (0,1-135)	$p_{2-5} = 0,05$ $p_{3-5} = 0,04$ $p_{4-5} = 0,001$
IgA г/л	2 (0,4-5)	1 (0,4-4)	1 (0,2-4)	2 (1-9)	$p > 0,05$
IgG г/л	9 (6-15)	8 (6-14)	9 (6-14)	8 (6-14)	$p > 0,05$
IgM г/л	3 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (0,5-4)	$p > 0,05$
α -дефензины 1-3 пг/мл	184 (0,1-1512)	143 (117-466)	43 (0,1-454)	175 (0,1-821)	$p_{2-5} = 0,06$ $p_{3-5} = 0,05$ $p_{4-5} = 0,002$
SP-D в КВВ нг/мл	171 (3-418)	148 (34-246)	91 (30-116)	955 (724-1459)	$p_{2-5} = 0,02$ $p_{3-5} = 0,01$ $p_{4-5} = 0,001$
Са в КВВ, ммоль/л	1 (0,1-2)	1 (0,4-1)	1 (1-2)	0,6 (0,1-1)	$p > 0,05$

*p – различия между группами (критерий U-Уитни-Манна)

У детей с рекуррентными респираторными инфекциями отмечается низкий уровень белка сурфактанта SP-D по сравнению с группой контроля (таблица 1). В подгруппе детей с острым ринофарингитом концентрация белка SP-D оказалась в 5 раз ниже уровня здоровых детей ($p=0,02$), в то время как у детей с острым простым бронхитом концентрация SP-D снизилась в 6 раз ($p=0,01$). Однако в группе детей с обструктивным бронхитом содержание SP-D составило 91 нг/мл, что в 10 раз ниже концентрации у детей из группы контроля (955 нг/мл), $p=0,001$ (таблица 1).

Концентрация кальция в КВВ не отличалась в группах детей с рекуррентными респираторными инфекциями и здоровых детей, составив 1 ммоль/л и 0,6 ммоль/л соответственно ($p>0,05$) (таблица 1).

Снижение SP-D белка сурфактанта приводит к нарушению резистентности бронхолегочной системы, повышению риска восприимчивости детей к инфекционным патогенам, что в свою очередь сопровождается развитием рекуррентных респираторных заболеваний. Последние создают благоприятные условия не только для развития бактериальных осложнений, а также могут привести к повышенному синтезу IgE и возникновению аллергических реакций. Таким образом, создается «порочный круг». Следовательно, при длительно текущих рекуррентных респираторных инфекциях увеличивается вероятность возникновения хронических аллергических воспалительных процессов, а также увеличивается вероятность возникновения бронхиальной астмы.

Для выявления взаимосвязи содержания витамина D с частотой респираторной заболеваемости детей проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции и его статистической значимости. Обнаружена обратная средней силы корреляционная связь между показателями $25(\text{OH})\text{D}_3$ и индексом резистентности ($r=-0,57$, $p<0,03$), что подтверждает его влияние на состояние иммунитета у детей и рекуррентные заболевания респираторного тракта.

Для подтверждения предложенной гипотезы о влиянии витамина D на состояние защитно-приспособительных реакций изучены корреляционные связи между уровнем витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$ и некоторыми показателями гуморального иммунитета (иммуноглобулинами A, M, G, E), α -дефензинами 1-3 и концентрацией кальция и SP-D белка конденсата выдыхаемого воздуха. В нашем исследовании мы проследили слабую связь между некоторыми параметрами гуморального иммунитета. Мы получили статистически значимую обратную связь слабой силы между уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ и концентрацией IgE ($r=-0,27$, $p=0,04$), что еще раз подтверждает значимую роль сенсibilизации и аллергической предрасположенности в реализации частой респираторной заболеваемости у детей на фоне недостаточного содержания активных метаболитов витамина D. Между другими параметрами значимых корреляционных связей не выявлено.

Таким образом, можно выделить предикторы развития рекуррентных респираторных инфекций у детей: отягощенный антенатальный и аллергический анамнез, заболевания ребенка на 1 году жизни, а также низкий уровень метаболита витамина D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) и белка сурфактанта SP-D.

Среди детей с РРИ выделяется подгруппа с обструктивным бронхитом, предикторами развития которого явились: снижение концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$, α -дефензинов 1-3, высокий IgE в сыворотке крови, а также низкий уровень белка сурфактанта SP-D. Полученные данные свидетельствуют о нарушениях защитных механизмов иммунной защиты у детей с обструктивным бронхитом, что повышает риск восприимчивости детей к инфекционным патогенам и предрасполагает к развитию частых респираторных заболеваний. Повышение концентрации IgE свидетельствует о склонности этой категории детей к реакции гиперчувствительности 1-го типа, что в свою очередь является фактором развития бронхиальной астмы.

В связи с этим, предлагаются рекомендации для участковой педиатрической службы: обращать внимание на группу пациентов с рекуррентными респираторными инфекциями,

своевременно выявлять повторные обструктивные состояния, проводить их профилактику во избежание дальнейшего развития бронхиальной астмы.

Выводы.

1. Значимыми факторами риска развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей являются: патологическое течение беременности (хроническая фетоплацентарная недостаточность), заболевания 1 года жизни (перинатальное поражение центральной нервной системы), отягощенный аллергический анамнез.
2. Выявлена обратная корреляционная связь средней силы между показателями 25(OH)D₃ и индексом резистентности, а также обратная связь слабой силы между уровнем 25(OH)D₃ и концентрацией IgE.
3. У детей низкие концентрации метаболита витамина D 25(OH)D₃, α-дефензинов 1-3 и высокий уровень IgE являются факторами, предрасполагающими к развитию обструктивного бронхита и реакции гиперчувствительности 1-го типа.
4. У детей с острым ринофарингитом, острым простым бронхитом и, особенно, с обструктивным бронхитом снижается уровень белка сурфактанта SP-D ткани в выдыхаемом воздухе.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. **Финансирование:** исследование не имело финансовой поддержки.

Вклад авторов:

Власова А.Н. – 50% (сбор, анализ и интерпретация данных, анализ литературы по теме исследования, написание текста статьи, техническое редактирование, оформление библиографии).

Витковский Ю.А. – 25% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Гаймоленко И.Н. – 25% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Список литературы.

1. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Бронхиальная обструкция у детей дошкольного возраста. Consilium Medicum. 2016. 18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29.
2. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему "дети с рекуррентными инфекциями" (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43.
3. Захарова И.Н., Быкова О.А. "Солнечные пули" иммунитета: витамин D и ЧБД. Педиатрия и неонатология. 2019. 1 (56). 57-63.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D - смена парадигмы. М. Гэотар – Медиа. 2017. ISBN 978-5-9704-4058-2.
5. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «часто болеющих детей». Педиатрия. 2015. 94 (4). 215–218.
6. Абатуров А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы, переживающие ренессанс. Теоретична медицина. 2012. 3 (38). 116-122.
7. Будихина А.С. Роль антимикробных пептидов в патологии заболеваний верхних дыхательных путей. Иммунология. 2017. 38 (4). 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-234-238/>
8. Анаев, Э.Х., Чучалин А.Г. Исследование конденсата выдыхаемого воздуха в пульмонологии. Пульмонология. 2002. 1. 57-65. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-5-75-79>.
9. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. Охрана материнства и детства. 2016. 2 (28). 82-86.

10. Grith L.S. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5.1-37. DOI: 10.3389/fmed.2018.00018.
11. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Сормолотова И.Н. Современные представления о патогенезе «атопического марша» и возможной роли белков теплового шока. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018. 94 (2). 27-32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32>.

References:

1. Geppe N.A., Kolosova N.G. Bronchial obstruction in preschool children. *Consilium Medicum*. 2016.18 (11). 25-29. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.11.25-29/ in Russian.
2. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view of the problem of "children with recurrent infections" (often ill children) and their immune status. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2018. 9 (3). 37-43. DOI: 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43/ in Russian.
3. Zakharova I.N., Bykova O.A. "Sun bullets" of immunity: vitamin D and FIC. *Pediatrics and Neonatology*. 2019. 1 (56). 57-63. in Russian.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. M. Geotar – Media. 2017. ISBN 978-5-9704-4058-2/ in Russian.
5. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. To the problem of "frequently ill children". *Pediatrics*. 2015. 94 (4). 215–218. in Russian.
6. Abaturov A.E. Cationic antimicrobial peptides of the nonspecific respiratory tract protection system: defensins and cathelicidins. Defensins are molecules undergoing a renaissance. *Teoretichna meditsina*. 2012. 3 (38). 116 -122.
7. Budikhina A.S. The role of antimicrobial peptides in the pathology of diseases of the upper respiratory tract. *Immunology*. 2017. 38 (4). 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-4-234-238/> in Russian.
8. Anaev, E.Kh., Chuchalin A.G. Exhaled air condensate study in pulmonology. *Pulmonology*. 2002. 1. 57-65. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2005-0-5-75-79/> in Russian.
9. Zhuravleva L.N. Pulmonary surfactant and the pathogenetic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Protection of motherhood and childhood*. 2016. 2 (28). 82-86. in Russian.
10. Grith L.S. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Frontiers in Medicine*. 2018. 5. 1-37. DOI: 10.3389/fmed.2018.00018.
11. Ivanova N.M., Tsybikov N.N., Sormolotova I.N. Current understanding of the pathogenesis of the "atopic march" and the possible role of heat shock proteins. *Dermatology and Venereology Bulletin*. 2018. 94 (2). 27-32. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-2-27-32/> in Russian.