

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

УО «ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев**

**ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: ВОПРОСЫ  
ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ**

*(практическое пособие для врачей)*

Гомель ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» 2015

УДК [616-053.2:612.017.1]:[615.37:616-039.33]-071-08(075.9)

Рекомендовано Ученым советом ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» в качестве практического пособия для врачей

**С о с т а в и т е л и:**

С.В. Зыблева, врач-иммунолог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», к.м.н.;

С.Л. Зыблев, ассистент кафедры хирургических болезней №2 с курсами детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии УО «ГомГМУ», к.м.н.

**Р е ц е н з е н т ы:**

заведующая кафедрой педиатрии УО «ГомГМУ», к.м.н., доцент А.И. Зарянкина;

доцент кафедры педиатрии УО «ВГМУ», к.м.н., Е.Г. Асирян.

**Зыблева, С.В.** Часто и длительно болеющие дети: вопросы обследования и иммунореабилитации (практическое пособие для врачей) /С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев. – Гомель.: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2015. – 84 с.

В практическом пособии освящены вопросы ведения часто и длительно болеющих детей. Определены основные диагностические подходы, методы лечения и принципы их реабилитации.

Практическое пособие предназначено для педиатров, врачей общей практики, реабилитологов. Может быть использовано студентами медицинских университетов.

УДК [612.017.1:616.2-053.4]:616-076.5:[615.37:616-036.66]-071

© Составители: Зыблева С.В., Зыблев С.Л., 2015

© Оформление. ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и сокращений

Введение

1. Нарушения иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей.

1.1. Этиологические факторы и патогенез рецидивирующих респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей

1.2 Факторы риска и иммунологическая основа частых ОРВИ у детей

2. Дифференциальная диагностика острых респираторных заболеваний

3. Клиническая характеристика часто болеющих детей

4. Нарушения иммунного статуса часто и длительно болеющих детей

4.1 Нарушения фагоцитарного звена

4.2 Изменения фенотипа лимфоцитов при рецидивирующих респираторных заболеваниях у детей из группы часто и длительно болеющих

4.3 Состояние гуморального иммунитета у часто и длительно болеющих детей

5. Алгоритм обследования ЧБД

6. Тактика лечения часто болеющих детей.

6.1 Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей

6.2 Некоторые аспекты симптоматической терапии

7. Список литературы

## ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

<b>CD</b>	– кластер дифференцировки
<b>АСО</b>	– антистрептолизин О
<b>ВДП</b>	– верхние дыхательные пути
<b>ИРИ</b>	– иммунорегуляторный индекс
<b>ИФА</b>	– иммуноферментный анализ
<b>КВЧ</b>	– крайне высокие частоты
<b>МКАТ</b>	– моноклональные антитела
<b>ЛПС</b>	– липополисахарид
<b>ЛЭГС</b>	– лимфоэпителиальная глоточная система
<b>НСТ</b>	– нитросиний тетразолий
<b>НДП</b>	– нижние дыхательные пути
<b>ОБП</b>	– органы брюшной полости
<b>ОРВИ</b>	– острая респираторная вирусная инфекция
<b>СРБ</b>	– С-реактивный белок
<b>УЗИ</b>	– ультразвуковое исследование
<b>ФИ</b>	– фагоцитарный индекс
<b>ФНО</b>	– фактор некроза опухоли $\alpha$
<b>ФЧ</b>	– фагоцитарное число
<b>ХОБЛ</b>	– хроническая обструктивная болезнь легких
<b>ЦИК</b>	– циркулирующие иммунные комплексы
<b>ЧДБ</b>	– часто и длительно болеющий
<b>ЧЛС</b>	– чашечно–лоханочная система
<b>ЭКГ</b>	– электрокардиография
<b>Эхо-КГ</b>	– эхокардиография

## ВВЕДЕНИЕ

Структура дефектов системы иммунитета у часто болеющих детей, судя по данным литературы, полиморфна и наблюдаются нарушения различных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета [1, 2, 3, 4, 5]. В связи с этим выявление этих нарушений у детей, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, относится к числу актуальных проблем. При анализе факторов риска и механизмов формирования нарушений в системе иммунитета у часто болеющих детей трудно выделить один ведущий фактор. Как правило, на организм ребенка влияют несколько факторов и запускаются разные механизмы, вызывающие иммунные нарушения и усиливающие их тяжесть. С одной стороны, значительная часть исследователей, не найдя грубых изменений в иммунном статусе при состоянии частых эпизодов респираторных инфекций считает, что такой проблемы вообще не существует, состояние ЧДБ является вариантом физиологической нормы и не требует каких-либо корректирующих вмешательств [6, 7]. С другой стороны, не менее значительная часть исследователей находят те или иные изменения в иммунном статусе и отстаивают позицию о том, что состояние ЧДБ это не норма, а переходное состояние между здоровьем и болезнью, формирующая хронические воспалительные процессы, и именно это состояние является наиболее оптимальной точкой приложения профилактических воздействий [3, 8].

При анализе количества клеточных компонентов, иммуноглобулинов, цитокинов и др., встречаются разноречивые данные от повышенного до пониженного содержания этих компонентов со значительным удельным весом вариантов нормы [9, 10, 11, 12, 13].

Так, в работах некоторых авторов не найдено существенных различий в количестве Т- и В-лимфоцитов между группами ЧДБ и здоровыми; лишь у единичных пациентов из группы ЧДБ зарегистрированы нарушения фагоцитоза, содержания иммуноглобулинов, интерлейкинов и т.д. [3, 8, 14].

Подобные результаты зарегистрированы в исследованиях других ученых,

однако в их работах сделан следующий шаг – попытка функциональной оценки состояния иммунной системы и здесь получены существенные различия между группами здоровых и ЧДБ. Причем очень важно, что характерные для ЧДБ сдвиги регистрировались как во время обострения, так и на стадии ремиссии [6, 7, 15]. Это свидетельствовало не о транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а о стабильности сдвигов, связанных с состоянием ЧДБ и подтверждало необходимость особого внимания врачей к этой группе, как к группе риска в формировании самой разнообразной патологии и, прежде всего, хронических воспалительных заболеваний.

Оценка иммунного статуса современными методами иммунофенотипирования с использованием двойных и тройных меченых моноклональных антител (МКАТ), позволяющих оценивать различные субпопуляции и популяции иммунокомпетентных клеток, экспрессию маркеров активации, функциональную активность клеток, апоптоз различных клеточных субпопуляций, поиск новых лабораторных маркеров иммунных нарушений, позволит оценить взаимосвязи между лабораторными показателями и клиническими маркерами инфекционного синдрома, изучить закономерности формирования нарушений иммунитета, что является важной задачей клинической иммунологии [16, 17, 18, 19].

Учитывая основополагающую роль иммунодефицитного заболевания у детей из группы часто болеющих, для профилактики и лечения у них респираторных инфекций, важна роль иммунореабилитационных мероприятий, в том числе фармакологической иммунокоррекции, которая рассматривается одним из основных компонентов патогенетической терапии рецидивирующих респираторных инфекций, а также используется для профилактики частых ОРЗ [20, 21, 22, 23].

## 1. НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Острые респираторные инфекции являются абсолютными лидерами в структуре инфекционной заболеваемости в детском возрасте [Учайкин В.Ф., 2001; Коровина Н.А., 2002; Горелов А.В., 2003; Иванова В.В. 2005; Харламова Ф.С., 2006 и др.]. В Беларуси и во всем мире наблюдается тенденция к ухудшению уровня здоровья детей [5, 24, 25, 26]. Больше чем 25 % детей на их первом году жизни и 18 % детей в возрасте между 1-м и 4-м годами страдают от рецидивирующих инфекций дыхательных путей в странах Запада с осложнениями в виде среднего отита, синусита, бронхиальных и легочных инфекций [27, 25, 28, 30].

Исследования, проведенные многими авторами [Михайленко А.А., Коненков В.И., Базанов Г.А., Покровский В.А., 2005] при изучении проблемы рецидивирующих инфекций установили, что повторные ОРЗ, особенно длительные и частые их эпизоды у детей являются наиболее вероятными кандидатами старта формирования хронической патологии взрослого периода.

При этом нередко, как было продемонстрировано в их исследованиях, старт через ОРЗ детского возраста не требовал промежуточного этапа через хроническую патологию детского возраста, а сразу реализовался хронической патологией взрослого периода. Это свидетельствовало о глубинных перестройках в системах организма под влиянием повторных ОРЗ.

Иммунная система часто болеющих детей характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей, что, по-видимому, является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка [Самсыгина Г.А., 2004]. Некоторые авторы придерживаются мнения, что дети, часто болеющие острыми респираторными заболеваниями, имеют признаки вторичного иммунодефицита [Гофман В.Р., Смирнов В.С., 2000; Gorfien J.L. et al., 2001]. Другие исследователи считают,

что у этой категории детей происходит лишь дисбаланс иммунной системы без признаков иммунной недостаточности [Заплатников А.Л., 2006].

С одной стороны, значительная часть исследователей, не найдя грубых изменений в иммунном статусе у часто и длительно болеющих (ЧДБ) считает, что такой проблемы вообще не существует, состояние ЧДБ является вариантом физиологической нормы и не требует каких-либо корригирующих вмешательств [Татотченко В.К., 2005; Ярцев М.Н., 2001 и др.]. С другой стороны, не менее значительная часть исследователей находит те или иные изменения в иммунном статусе и других системах организма и отстаивают позицию о том, что состояние ЧДБ – это не норма, а переходное состояние между здоровьем и болезнью (предболезнь по старой терминологии), формирующая хронические воспалительные процессы, и именно это состояние является наиболее оптимальной точкой приложения профилактических воздействий [Суховой Ю.Г., 1998; Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., 2000; Коровина, А.В., Чебуркин и др., 2008].

Как в работах апологетов первой точки зрения (ЧДБ – вариант нормы), так и в публикациях сторонников второй (ЧДБ – особое состояние перехода от здоровья к болезни, стадия преемственности между нормой и патологией) при анализе количества клеточных компонентов, иммуноглобулинов, цитокинов и др., встречаются разноречивые данные от повышенного до пониженного содержания этих компонентов со значительным удельным весом вариантов нормы. Так, в работах некоторых авторов не найдено существенных различий в количестве Т- и В-лимфоцитов между группами ЧДБ и здоровыми; лишь у единичных пациентов из группы ЧДБ зарегистрированы нарушения фагоцитоза, содержания иммуноглобулинов, интерлейкинов и т.д. [6, 7]. Подобные результаты зарегистрированы в работах сторонников второй точки зрения [Коровина Н.А., Чебуркин А.В., Маркова Т.П., Символян Э.Н., Денисенко В.Д. и др.], однако в их работах сделан следующий шаг – попытка функциональной оценки состояния иммунной системы и здесь получены существенные различия между группами здоровых и ЧДБ. Причем очень



важно, что характерные для ЧДБ сдвиги регистрировались как во время обострения, так и на стадии ремиссии. Это свидетельствовало не о транзиторности функциональных дефектов иммунной системы, а о стабильности сдвигов, связанных с состоянием ЧДБ и подтверждало необходимость особого внимания клиницистов к этой группе, как к стартовой в формировании самой разнообразной патологии и, прежде всего, хронической воспалительной патологии.

По общепринятой классификации часто болеющие дети относятся ко II группе здоровья (дети с отягощенным биологическим анамнезом, функциональными и морфологическими особенностями, то есть с риском развития у них хронического заболевания) [30, 31, 32].

Критерии включения детей в группу часто болеющих представлены в таблице 1.

Наиболее часто заболевания у ЧДБ проявляются в виде инфекций верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит), нижних отделов органов дыхания – трахеит, бронхит, пневмония; ЛОР-органов: отит, евстахиит, аденоидит, синусит [33, 34, 35].

Таблица 1.1 – Критерии включения детей в группу часто болеющих (В.Ю.Альбицкий, А.А.Баранов, 1986)

Возраст ребенка	Частота эпизодов ОРЗ в год
До 1 года	4 и более
1-3 года	6 и более
4-5 лет	5 и более
Старше 5 лет	4 и более

Некоторые авторы считают, что всех ЧБД следует делить на 3 группы [36]. *Первую группу* составляют дети, у которых ОРЗ, как правило, протекают в легкой форме и выздоровление обычно происходит в короткие сроки. Осложнения возможны, но редки. Чаще всего дети начинают болеть в конце

первого или на втором году жизни. Это основная часть ЧБД, она составляет около 40 % детей, часто болеющих ОРЗ. *Вторая группа* – приблизительно 20-25 % ЧБД – характеризуется тем, что ОРЗ у них протекают с длительным выздоровлением. После выздоровления у детей отмечаются недомогание, снижение аппетита, нарушение ритма сон-бодрствование, бледность и др. На фоне этих изменений вновь возникают ОРЗ, которые превращают заболевание в волнообразный процесс без полной нормализации состояния. Иногда процесс сразу приобретает тяжелое течение с наличием осложнений. Дети болеют независимо от посещения дошкольных учреждений [37]. *Третья группа* ЧБД отличается наличием ЛОР-патологии, как ведущего фактора развития респираторных заболеваний. Эти дети составляют 30-35 % случаев. Время начала повторных ОРЗ – возраст после 1 года. Дети болеют независимо от посещения дошкольных учреждений. С 2-3-х лет в течении ОРЗ отмечают чередование обострений и неполных ремиссий, во время которых сохраняется затрудненное носовое дыхание и ночной кашель. При осмотре у ЛОР-врача чаще всего выявляются аденоидит, тонзиллит, отит и др. [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

### ***1.1 Этиологические факторы и патогенез рецидивирующих респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей***

Основными возбудителями ОРЗ и их рецидивов у детей являются различные вирусы, имеющие высокую тропность к определенным отделам дыхательных путей и способствующие их колонизации бактериями. Общее число вирусов и их серотипов, вызывающих ОРЗ, превышает 200, и на их долю приходится 95 % всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей [46]. Удельный вклад вирусов – 70-90 %. Среди вирусных возбудителей ОРЗ у детей чаще всего выявляются *вирусы гриппа А (А1, А2), парагриппа (серотипы 1, 3), респираторно-синцитиальные вирусы, аденовирусы (серотипы 1-4, 5, 7), риновирусы, энтеровирусы ЕСНО (серотипы 2, 4, 9) и Коксаки (серотипы 2, 4, 6, 8)* [Жовниренко Л.П., 1980; Гвоздилова Д.А и соавт., 1982; Карпова Л.С.,

1982; WHO, 1980]. Смешанная вирусно-бактериальная инфекция – 20-25 %; Среди бактериальных возбудителей, вызывающих ОРЗ у детей, ведущие места занимают *St. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *St. pyogenes*, *S. aureus*. В последние годы возросла роль грамотрицательных бактерий, а также простейших (микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др.) [Каганов С.Ю. и соавт., 1996].

Для состояния ЧДБ характерно сочетание нескольких возбудителей, в частности, вирусно-бактериальная ассоциация [47]. Это позволяет сделать предположение о том, что основу этиологии состояния ЧДБ составляет именно вирусно-бактериальная ассоциация, поскольку такое сочетание возбудителей может определять неэффективность лечебного и профилактического антибактериального воздействия и такое сочетание может приобретать дополнительные повреждающие свойства по отношению к системам организма, в частности, по отношению к иммунной системе [48].

### ***1.2 Факторы риска и иммунологические основы частых ОРИ у детей***

Наследственная предрасположенность является одним из важнейших факторов влияющим на склонность к частым воспалительным заболеваниям дыхательных путей. В частности, результаты эпидемиологических исследований доказали, что более 56 % ЧДБ имеют хотя бы одного родителя с выявленной в детстве повышенной чувствительностью к инфекциям дыхательных путей. Если говорить о ЧДБ, оба родителя которых не были часто болеющими в детстве, данный процент снижается примерно до 9 % [49].

Во многих литературных источниках авторы указывают на достоверные данные о влиянии различных факторов ante- и постнатального периода на развитие рецидивирующей респираторной патологии [2, 26, 50,]. В работе Г.Т. Камашевой (2009), при ранжировании факторов риска выявлено, что наибольшее значение имеют: отягощенное течение беременности и родов; ранние сроки перевода на искусственное вскармливание; болезни детей до 1

года (болезни кожи и пупка, дисфункция кишечника); курение отцов и матерей; неблагоприятные жилищные условия.

Важная роль отводится аллергической настроенности организма ребенка, так как она значительно влияет на иммунорезистентность организма, Пищевой аллергии при этом отводится ведущая роль. Известно, что аллергический процесс характеризуется поляризацией иммунного ответа в сторону Th2-ответа. Следовательно, физиологические Th-зависимые механизмы борьбы с респираторными инфекциями могут быть нарушены [51]. Дети с аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, респираторная аллергия) могут часто болеть ОРЗ в грудном возрасте и раннем детстве и, следовательно, могут быть отнесены в группу ЧДБ. Ciprandi G. (2006) исследовал частоту и длительность респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями и без таковых. Было показано, что у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, значительно увеличивались количество, длительность и тяжесть респираторных инфекций в сравнении с детьми без аллергии. Изучение аллергологического анамнеза ЧДБ показало, что у 49 % детей в разные периоды жизни были различной степени аллергические проявления [52, 53, 54].

Определенное значение имеет социальная и экономическая нестабильность семьи, неблагоприятные социально-бытовые условия, низкий материальный и культурный уровень населения. В исследованиях некоторых авторов в семьях ЧДБ чаще выявляли низкий материальный достаток и неблагоприятные бытовые условия (26,5 %), неблагополучие в социальном плане (26,5 %) [55, 56]. Практический интерес представляет выявление вредных привычек у родителей – курения и употребления алкоголя. Так, число отцов-курильщиков в группе ЧДБ составляло 71,6 %, в группе контроля – 46,3 %. Отцов, употреблявших алкоголь, было 69,1 % и 49,4 % соответственно [2].

На фоне имеющегося неблагополучия – частые “вирусно-бактериальные” нагрузки истощают физиологические ресурсы иммунной защиты организма ребенка и ведут к развитию «вторичных иммунодефицитных состояний», что

создает условия для «персистирования» инфекции в организме и является угрозой хронизации воспалительного процесса.

В ряде случаев вторичный иммунодефицит возникает не столько вследствие прямого поражения иммунокомпетентных клеток инфекционными агентами, сколько в результате избыточной стимуляции иммунной системы, ее патологической разбалансировки, нарушения необходимой взаимокоординации между регуляторными системами [Новикова В.М., 1995; Фонталин Л.Н., 1989]. Не случайно сигналы, индуцирующие в клетке разнонаправленные процессы (например, митотические и дифференцировку), принимаются всеми системами одновременно.

## 2. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Грипп, парагрипп, аденовирусные и риновирусные заболевания имеют много общих черт, затрудняющих их дифференциацию [Иванова В.В., 2002; 2003; Дринецкий В.П., 2001, 2004; Романцов М.Г., 2004].

**Парагрипп** дифференцируют от гриппа, для которого характерны острое начало с симптомами токсикоза, присоединение катарального синдрома, явления трахеита. При развитии стеноза гортани необходимо дифференцировать от дифтерии гортани, для которой типично прогрессирующее нарастание явлений стеноза без периодов улучшения, переход осиплости голоса в афонию, углубление дыхательной недостаточности на фоне выраженной интоксикации, появление токсического отека шейной клетчатки. При парагриппозном крупе затруднение дыхания возникает остро, нередко во время сна ребенка, осипший голос временами вновь становится звонким.

**Аденовирусную инфекцию** дифференцируют от гриппа и других ОРЗ, инфекционного мононуклеоза, дифтерии глаз, гастроэнтеритов бактериальной природы, псевдотуберкулеза.

При гриппе на первый план выступают симптомы интоксикации, а при аденовирусных заболеваниях — катаральный синдром с экссудативным компонентом.

Для парагриппа характерно поражение гортани, а для аденовирусной инфекции — носоглотки в сочетании с конъюнктивитом и лимфаденопатией.

Тонзиллит, конъюнктивит, шейный лимфаденит требуют исключения инфекционного мононуклеоза, при котором нет симптомов поражения дыхательных путей. Заболевание имеет острое начало с симптомов интоксикации. Увеличены многие группы лимфатических узлов, рано увеличиваются печень и селезенка, появляется экзантема; типичны изменения в периферической крови: лимфоцитоз, атипичные мононуклеары.

Пленчатые конъюнктивиты следует дифференцировать от дифтерии глаз, при которой выражен отек век, в отделяемом – примесь сукровицы, отсутствуют региональный лимфаденит и поражение дыхательных путей. Решающее слово принадлежит обнаружению возбудителя в отделяемом и эффективности сывороточной терапии.

При дисфункции кишечника у детей с аденовирусной инфекцией необходимо тщательное бактериологическое обследование для определения истинной причины диареи. При энтероколитах бактериальной природы симптомы поражения кишечника выступают на первый план, развивается картина токсикоза с эксикозом, респираторные симптомы отсутствуют.

Аденовирусные мезадениты сопровождаются острыми приступообразными болями в животе, поэтому их приходится дифференцировать от псевдотуберкулеза, аппендицита. При последнем боли постоянные, упорные, определяются симптомы раздражения брюшины, нет респираторных симптомов и конъюнктивита, в периферической крови отмечаются лейкоцитоз, нейтрофилез, повышение СОЭ. Псевдотуберкулез имеет острое начало с симптомов интоксикации, гиперемии и отечности ладоней и подошв, скарлатиноподобной сыпи. Отмечаются поражение желудочно-кишечного тракта, сильные схваткообразные боли в животе, увеличение и болезненность печени, артралгия.

**Респираторно-синцитиальную инфекцию** дифференцируют от гриппа и других ОРЗ, от бронхиальной астмы.

Грипп начинается остро с явлений интоксикации, а для респираторно-синцитиальной инфекции типично постепенное начало с катарального синдрома, развития картины бронхоолита; интоксикация выражена слабо. Поражение бронхов и бронхиол возможно и при аденовирусной инфекции, но при последней выражен эксудативный компонент воспаления верхних дыхательных путей, конъюнктивит не свойствен респираторно-синцитиальной инфекции.

Бронхиальная астма развивается у детей более старшего возраста,

приступы удушья снимаются спазмолитическими препаратами.

ОРЗ свойственна сезонность. В результате циркуляции разных вирусов период высокой заболеваемости, как правило, приходится на зимнее время года и растягивается приблизительно на 3 мес. Тем не менее, вспышки ОРЗ, вызванные тем или иным вирусом, регистрируются круглогодично.

Перенесенный парагрипп или респираторно-синцитиальная инфекция, как правило, оставляет после себя иммунитет. Относительно стойкий иммунитет вырабатывается к гриппу, адено- и риновирусам, но обилие их серотипов обуславливает повторные заболевания. Однако если перенесенный грипп оставляет пожизненный иммунитет к данной или родственной разновидности вируса, антигенный дрейф вирусов гриппа (относительно небольшие антигенные изменения) повышает восприимчивость и вызывает сезонный подъем заболеваемости, нередко достигающий размеров эпидемии. Вирус гриппа А, помимо дрейфа, способен к внезапным мутациям с рекомбинацией фрагментов РНК (антигенный шифт), в результате чего возникают пандемии с периодичностью 10–14 лет, во время которых заболевает практически все население планеты.

Класс болезней органов дыхания формируется и приобретает свои медико-статистические особенности за счет ОРЗ. Уровень заболеваемости ОРЗ в различных возрастно-половых группах является уменьшенным слепком такового болезней органов дыхания. Наибольшая доля ОРЗ в структуре заболеваний органов дыхания приходится на возраст 1–6 лет, наименьшая — на 10–14 лет, в котором увеличивается удельный вес хронических заболеваний (тонзиллитов, синуситов и др.).



### 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Детей, подверженных частым респираторным заболеваниям, принято называют часто болеющими. К этой категории относят детей с частыми ОРЗ (10–12 случаев в год), возникающими из-за транзиторных, плохо корригируемых отклонений в защитных системах организма. На долю часто болеющих детей приходится от 67 до 75% всех случаев ОРЗ. ОРЗ относятся к наиболее распространенным заболеваниям у детей, способствуя формированию хронической патологии [37].

По мнению З.С. Макаровой (2004), часто болеющих детей от 75 до 15% в детской популяции в зависимости от возраста. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем и дошкольном возрасте. В.К. Таточенко считает, что доля часто болеющих детей составляет от 1/7 до 1/3 — 1/2 всего численного состава.

В.В. Бережной (2005) предлагает часто и длительно болеющих детей выделять в отдельную группу диспансерного наблюдения; это дети 2-й группы здоровья с функциональными отклонениями различных органов и систем. Наиболее достоверными признаками нарушений иммунной системы у этих детей служат высокая подверженность инфекциям и снижение показателей иммунного статуса, дисбаланс которых указывает на необходимость иммунокоррекции.

К часто болеющим относят детей в соответствии с инфекционным индексом (ИИ), определяемым как отношение суммы всех случаев ОРЗ (в течение года) к возрасту ребенка. У детей часто болеющих ИИ составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих детей он колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком продолжается меньше года, то рассчитывают индекс резистентности (I). Это отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим часто болеющим можно считать ребенка, если его I составляет 0,33 и более.

В настоящее время выделяют 5 групп часто болеющих детей, достоверно

различающихся по многим параметрам.

**1-я группа.** В нее входят дети с преобладающими явлениями аллергии и аллергической патологией в анамнезе как по материнской, так и по отцовской линии. У родственников часто выявляют заболевания органов пищеварения, патологию носоглотки и органов дыхания, у матерей гестозы первой и второй половины беременности и ОРЗ в периоде беременности.

У детей 1-й группы при рождении выявляют паратрофический статус, свидетельствующий о склонности к аллергии. Повторные заболевания у детей связаны с переводом на искусственное вскармливание и началом посещения детских дошкольных учреждений.

**2-я группа.** В эту группу относят преимущественно детей с неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает условия для проявления разнообразных органотипических диатезов, на фоне которых развиваются вирусные, бактериальные инфекции, глистно-протозойные инвазии. Эти дети болеют с рождения, детские дошкольные учреждения, как правило, не посещают. Родители этих детей (особенно матери) чаще нездоровы. Наблюдаются эндокринопатии, патология иммунной системы, ЦНС, у матерей обострения хронических заболеваний, часто возникают ОРЗ и воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром.

Беременность сопровождается угрозой прерывания и/или кровотечениями, определяется большое количество травмирующих факторов в родах (преждевременные и/или запоздалые роды, стремительные роды, слабость родовой деятельности, роды с кесаревым сечением, тазовое предлежание плода), что приводит к острой травме ЦНС новорожденного.

**3-я группа.** Ее составляют дети с первичными вегетососудистыми дистониями, обусловленными наследственным характером. Все матери этих детей страдают различными формами вегетососудистой дистонии. ОРЗ проявляется длительным субфебрилитетом и периодами длительного (до нескольких месяцев) кашля. Часто встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта.

**4-я группа.** В нее входят дети с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения, что обуславливает возможность большой частоты различных болезней с выраженной клинической симптоматикой, гипертермией, сменяющейся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей проявляются дерматореспираторным синдромом. Подобная патология выявляется у отцов детей и родственников по отцовской линии.

Беременность таких матерей сопровождается угрозой прерывания с маточными кровотечениями во II триместре. Роды стремительные. Дети рождаются с признаками лимфатизма, болеют с рождения, частота повторных ОРЗ нарастает при встрече с антигенной нагрузкой.

**5-я группа.** Включает детей с преимущественными обменно-конституциональными нарушениями. У детей наблюдаются заболевания инфекционной природы, чаще бактериальной, на фоне обменно-конституциональных нарушений с вовлечением в патологический процесс мочевых органов. Заболевания непрерывно рецидивируют. ОРЗ затяжные, продолжительностью до 5 нед, отмечается гипертермия с субфебрилитетом. Дети начинают болеть при переводе на искусственное вскармливание и посещении детских дошкольных учреждений. Во всех семьях у родителей выявляются обменные заболевания и хроническая патология мочевых органов. Беременность у матерей сопровождается гестозом первой половины и обострением хронического пиелонефрита. Роды патологические.

Часть авторов считают, что всех ЧБД следует делить на 3 группы [42]. *1-ю группу* составляют дети, у которых ОРИ, как правило, протекают в легкой форме и выздоровление обычно происходит в короткие сроки. Осложнения возможны, но редки. Чаще всего дети начинают болеть в конце 1-го или на 2-м году жизни. Т.В. Праздникова (2008)? наблюдая в катамнезе детей различного гестационного возраста, перенесших в неонатальном периоде синдром дыхательной дисфункции, по поводу которого им проводилась искусственная вентиляция легких, отмечает, что 24,7% этих детей были ЧБД, причем именно в возрасте до 3 лет, в основном в виде ОРИ с быстрым выздоровлением

и без осложнений. Характерно, что в основном это были глубоко недоношенные дети. Только 9,5% ЧБД были доношенными.

У большинства детей (70%) в возрасте после 3 лет при благоприятной обстановке частота ОРИ снижается. В неблагоприятных условиях повторные ОРИ сохраняются до 5-6-летнего возраста, редко дольше. Физическое и психомоторное развитие детей соответствует возрастной норме. Это основная часть ЧБД, она составляет около 40% детей, часто болеющих ОРИ.

*2-я группа* — приблизительно 20-25% ЧБД - характеризуется тем, что ОРИ у них протекают с длительным выздоровлением. После выздоровления у детей отмечаются недомогание, снижение аппетита, нарушение ритма сон-бодрствование, бледность и др. На фоне этих изменений вновь возникают ОРИ, которые превращают заболевание в волнообразный процесс без полной нормализации состояния. Иногда процесс сразу приобретает тяжелое течение с наличием осложнений. Дети болеют независимо от посещения дошкольных учреждений. Как правило, частота ОРИ уменьшается в возрасте после 5-7 лет. В 1,5-2 года у большинства детей выявляется гипертрофия миндалин и аденоидов [1, 47, 57, 58]. В анамнезе удается выявить у одного или обоих родителей ребенка склонность к частым респираторным заболеваниям. Предполагается, что причиной такого состояния являются генетически обусловленная задержка созревания иммунной системы и неблагоприятные факторы окружающей среды. Но нельзя исключать и первичные парциальные иммунодефициты, о которых в последние годы имеются публикации в основном в зарубежной литературе [59]. Из-за наследственной предрасположенности заболеваемость у этих детей является трудно управляемой [47].

*3-я группа* ЧБД отличается наличием ЛОР-патологии, как ведущего фактора развития респираторных заболеваний. Эти дети составляют 30-35% случаев. Время начала повторных ОРИ - возраст после 1 года. Дети болеют независимо от посещения дошкольных учреждений. С 2-3 лет в течении ОРИ отмечают чередование обострений и неполных ремиссий, во время которых

сохраняется затрудненное носовое дыхание и ночной кашель. При осмотре у ЛОР-врача чаще всего выявляются аденоидит, тонзиллит, отит и др. При отсутствии лечения у многих развиваются трахеиты, бронхиты, пневмонии. Снижение частоты ОРИ зависит от адекватности лечения соответствующих очагов инфекции (аденоидит, тонзиллит и др.). У родственников также прослеживается патология ЛОР-органов. Физическое развитие детей, как правило, не нарушено [60, 61, 62].

К наиболее характерным клиническим симптомам обострения ОРЗ у «истинно» часто болеющих детей следует отнести:

- катаральные явления;
- увеличение и сочность регионарных периферических лимфатических узлов;
- значительное снижение мышечного тонуса и тургора тканей;
- изменения сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, тахи-, брадикардия, дыхательная аритмия);
- кожные проявления аллергического диатеза;
- вегетососудистые нарушения (бледность, синева под глазами, холодные конечности).

Пики нарастания негативной клинической симптоматики условно соответствуют 8-му 64-му 128-му дням от начала посещения детского дошкольного учреждения. Эти дни считают критическими в плане возможной манифестации острых заболеваний.

Аутофлора, приобретенная на ранних этапах жизни, существенно влияет на морфологический и физиологический статус. С иммунологических позиций формирование микробиоценоза начинается задолго до рождения ребенка с развития иммунной толерантности, т. е. снижения ответа иммунной системы плода на микрофлору организма матери. Иммунная толерантность неизбежно приводит к ослаблению барьерной и детоксицирующей функции организма и как следствие – к относительному повышению патогенного потенциала для условно-патогенных (слабовирулентных) агентов. Дисбактериоз кишечника

является одним из самых частых патологических состояний у детей: он встречается у 70–90% детей в возрасте до 1 года, у 60–70% детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Дисбактериоз разной тяжести определяется у 93–98% детей с кожными проявлениями пищевой аллергии. Любые заболевания с дисбактериозом, начинаясь в раннем возрасте, могут принимать затяжное, хроническое, рецидивирующее течение, избирательно поражая дыхательную, пищеварительную, мочевую и другие системы и приводя к тяжелым последствиям.

У детей первых 3 лет жизни к дисбактериозу в основном предрасполагают патология анте- и интранатального периода, перинатальная энцефалопатия, преимущественно гнойно-воспалительные, острые инфекционно-воспалительные заболевания и антибактериальная терапия.

В кишечнике снижены лакто-, бифидобактерии. Повышено представительство кокковой флоры. Отмечаются ассоциированные нарушения кишечного микробиоценоза.

Одной из причин повторной респираторной заболеваемости считают обилие и строгую специфичность респираторных вирусов, незрелость системы терморегуляции, снижение иммунной реактивности, а также сниженную устойчивость детского организма к меняющимся климатическим факторам.

Клинические проявления ОРЗ у часто болеющих детей такие же, как и у редко болеющих детей: повышение температуры, ринит, катаральные явления в ротоглотке. В целом клинические проявления зависят от возбудителя, который вызвал очередной эпизод ОРЗ. Так, при ОРЗ гриппозной этиологии в клинической картине доминируют инфекционный токсикоз, менингеальные знаки, обусловленные острым отеком (набуханием) головного мозга. Заболевание, вызванное вирусом парагриппа, сопровождается умеренным повышением температуры тела, обильными выделениями из носа, отчетливо выраженной гиперемией ротоглотки. При аденовирусной инфекции наряду с выраженными катаральными явлениями в верхних дыхательных путях отмечаются конъюнктивит, лимфаденопатия, возможна спленоmegалия.

Инфицирование цитомегаловирусом наряду с катаральными явлениями может вызывать клинические проявления паротита, а при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* возможно возникновение тонзиллита. Основным клиническим синдромом респираторного заболевания является поражение дыхательных путей на фоне лихорадочного состояния. Особенности ОРЗ у часто болеющих детей являются лишь высокая частота их возникновения и склонность к затяжному и рецидивирующему течению вплоть до непрерывно рецидивирующего. У определенного числа часто болеющих детей ОРЗ осложняется синуситом, отитом, бронхитом, приступами бронхиальной астмы. Пневмония возникает относительно редко и только у детей первых 3 лет жизни [37].

**Спектр заболеваний часто болеющих детей (Мамаева М.А., 2011)**

- Паразитозы (лямблиозы, глистные инвазии) - 42%
- Хронические очаги инфекции ЛОР-органов (синуситы, тонзиллиты, аденоидиты и т.д.) - 36%
- Гиперплазия лимфоидной ткани без инфицирования - 22%
- Аллергические заболевания - 56%
- Инфекции мочевых путей - 18 %
- Заболевания и состояния дисбаланса, дисфункции желудочно-кишечного тракта (дисбиоз кишечника, ДЖВП, хронический гастродуоденит, нарушение функции поджелудочной железы и др.) -100%

## 4. НАРУШЕНИЯ ИММУННОГО СТАТУСА У ЧАСТО И ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

### Механизмы иммунной защиты

Иммунитет – это способ защиты организма от живых тел и веществ (антигенов – АГ), несущих на себе признаки чужеродной информации [Р.В. Петров с соавт., 1981; Р.М. Хаитов с соавт., 1988; W. Vodmen, 1997].

К экзогенным АГ чаще всего относят микроорганизмы (бактерии, грибы, простейшие, вирусы), к эндогенным – клетки человека, измененные вирусами, ксенобиотиками, старением, патологической пролиферацией и др.

Защиту человека от чужеродных агентов обеспечивает иммунная система, которая состоит из центральных и периферических органов. К первым относятся костный мозг и вилочковая железа, ко вторым – селезенка, лимфоузлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей (рис. 1).

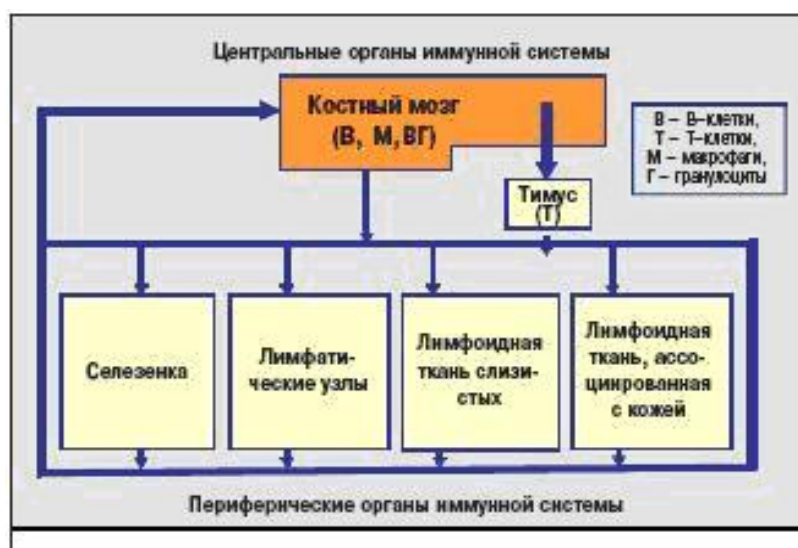


Рисунок 1. Органы и ткани иммунной системы [64].

Главной клеткой иммунной системы является лимфоцит. Кроме того, в обеспечении иммунного ответа участвуют также тканевые макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (ЕК).



*Выделяют врожденный и приобретенный иммунитет (рис. 2).*

Врожденный иммунитет обеспечивается факторами естественной резистентности. Некоторые механизмы борьбы с инфекцией являются врожденными, то есть присутствуют в организме до встречи с любым инфекционным агентом и их активность не зависит от предыдущей встречи с микроорганизмами.

Основным внешним защитным барьером, предотвращающим проникновение микроорганизмов в организм человека, являются кожа и слизистые оболочки. Защитные свойства кожи – это прежде всего ее непроницаемость (физический барьер) и наличие на поверхности ингибиторов микроорганизмов (молочная кислота и жирные кислоты в поте и секрете сальных желез, низкий pH на поверхности).

Слизистая оболочка обладает многокомпонентным механизмом защиты. Слизь, выделяемая ее клетками, препятствует прикреплению к ней микроорганизмов; движение ресничек способствует «выметанию» чужеродных веществ из дыхательного тракта. Слезы, слюна и моча активно вымывают чужеродные вещества со слизистых оболочек. Многие секретируемые организмом жидкости обладают специфическими бактерицидными свойствами. Например, соляная кислота желудка, спермин и цинк в сперме, лактопероксидаза в грудном молоке и лизоцим во многих внешних секретах (носовой, слезы, желчь, дуоденальное содержимое, грудное молоко и др.) обладают мощными бактерицидными свойствами. Бактерицидным действием обладают также некоторые ферменты, например, гиалуронидаза,  $\alpha$ 1-антитрипсин, липопротеиназа.

Особый механизм защиты обеспечивает микробный антагонизм, когда нормальная кишечная микрофлора организма подавляет рост многих потенциально патогенных бактерий и грибов. В основе антагонизма лежит конкуренция за питательную среду или продукция агентов, обладающих бактерицидными свойствами. Так, например, инвазии микробов во влагалище препятствует молочная кислота, образуемая микробами-комменсалами при

расщеплении гликогена, секретлируемого клетками влагалищного эпителия.

Фагоцитоз является важнейшим механизмом неспецифической защиты. Моноциты, тканевые макрофаги, полиморфноядерные нейтрофилы участвуют в процессе, который способствует обработке антигена с последующим представлением его лимфоцитам для развития собственно иммунного ответа.

Система комплемента существенно повышает эффективность фагоцитоза и помогает уничтожению многих бактерий. Известно множество компонентов комплемента, они обозначаются символом «С». В организме в наибольшем количестве содержится С3–компонент комплемента. Система комплемента участвует в развитии острой воспалительной реакции в ответ на внедрение инфекционного агента. Есть данные, что С3–компонент комплемента (С3b) играет определенную роль в антителообразовании.

К неспецифическим факторам защиты относятся и белки острой фазы воспаления. Они способны инициировать реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза, связывания комплемента (черты, сходные с иммуноглобулинами), повышают подвижность лейкоцитов, могут связываться с Т–лимфоцитами.

Интерферон также входит в перечень факторов неспецифической защиты, хотя и занимает среди них особое место. Он продуцируется многими клетками, появляется спустя несколько часов после заражения клетки вирусом. Воздействие «текущей инфекции» сопровождается образованием в клетке инактивированного вируса, который стимулирует интерферонообразование.

Организм человека обладает огромным набором средств специфической иммунной защиты. Ее осуществление требует участия весьма тонких механизмов.

**Гуморальный иммунитет.** Специфический иммунный ответ обеспечивают антитела, которые в результате связывания с микробом активируют комплемент по классическому пути. Специфический иммунный ответ реализуют лимфоциты (В и Т). Предшественником всех иммунокомпетентных клеток является полипотентная стволовая клетка

костномозгового происхождения. В-лимфоциты запрограммированы на продукцию антител (АТ) одной–единственной специфичности. Эти антитела присутствуют на его поверхности в качестве рецепторов для связывания антигенов. Один лимфоцит имеет на своей поверхности до 10<sup>5</sup> идентичных молекул АТ. АГ взаимодействует только с теми АТ–рецепторами, к которым имеет сродство. В результате связывания АГ с АТ генерируется сигнал, который стимулирует увеличение размеров клетки, ее размножение и дифференцировку в плазматические клетки, которые продуцируют АТ. Значимое для определения в сыворотке количество АТ образуется чаще всего через несколько суток.

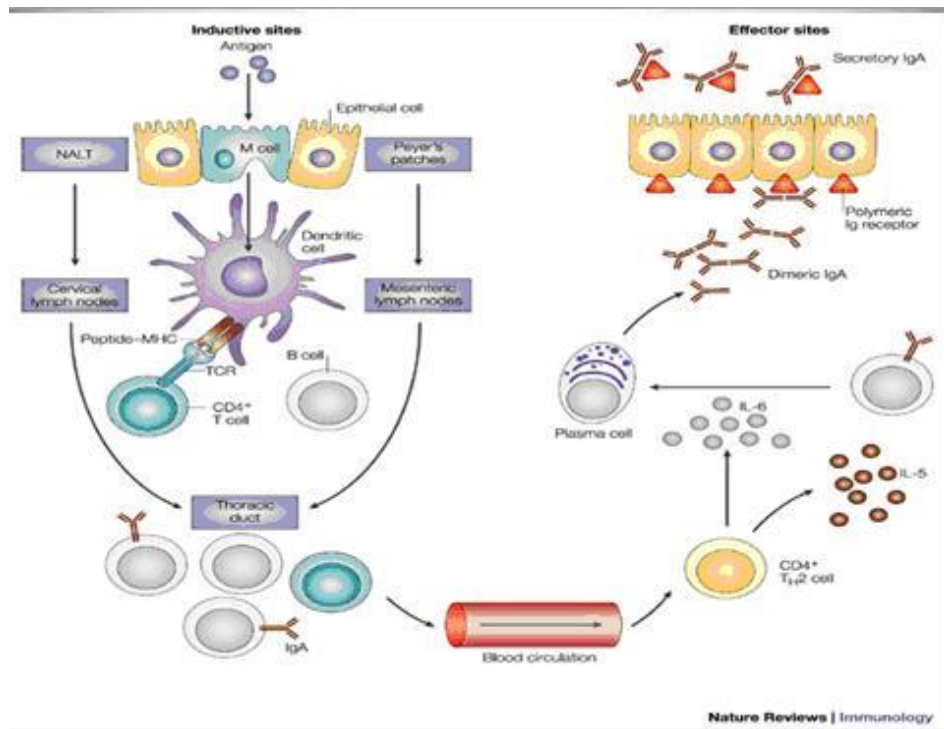
Все АТ представлены основными классами иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, – которые в биологических жидкостях отражают состояние гуморального иммунитета. Классы иммуноглобулинов отличаются антигенными особенностями константных доменов тяжелых цепей (Fc–фрагмент). АТ к живым и не живым АГ входят в состав существующих классов иммуноглобулинов. Количественное соотношение иммуноглобулинов представлено следующим образом: IgG –  $\gamma$ (Fc  $\gamma$ ) – 75% (12 мг/мл); IgA –  $\alpha$ (Fc  $\alpha$ ) – 15–20% (3,5 мг/мл); IgM –  $\mu$ (Fc  $\mu$ ) – 7% (1,5 мг/мл); IgD –  $\delta$ (Fc  $\delta$ ) – 0,03 мг/мл; IgE –  $\epsilon$ (Fc  $\epsilon$ ) – 0,00005 мг/мл.

Так как возрастание количества АТ происходит в результате взаимодействия с АГ, то основанная на этом реакция получила название «приобретенный иммунный ответ». Первичный контакт с АГ оставляет отпечаток в виде некой информации – иммунологической памяти, благодаря которой организм получает способность эффективно противостоять повторному заражению тем же возбудителем, т.е. приобретает состояние иммунитета. Приобретенный иммунитет характеризуется антигенной специфичностью, то есть иммунитет к одному микробу не обеспечивает защиты от другого инфекционного агента.

**Клеточный иммунитет.** Многие микроорганизмы обитают внутри клеток организма–хозяина и поэтому недоступны для действия антител.

Облигатные внутриклеточные паразиты, в частности вирусы, способны размножаться только внутри клеток. Факультативно внутриклеточные микроорганизмы (микобактерии, лейшмании и др.) могут размножаться как в клетках, главным образом в макрофагах, так и вне их. Внутриклеточный способ все же остается предпочтительнее, т.к. обеспечивает защиту от факторов иммунитета. Против внутриклеточных паразитов в организме действует особый механизм приобретенного иммунитета. Он обеспечивается отдельной субпопуляцией лимфоцитов, называемых Т-клетками (Т-лимфоциты).

Онтогенез местного иммунитета. Местный иммунитет обеспечивается лимфоидным аппаратом субэпителиальных пространств и эпителиальными клетками, покрывающими слизистые оболочки органов, сообщающихся с внешней средой. Главным иммуноглобулином является sIgA. Ребенок рождается без sIgA. Секреторный компонент IgA – (SC) у новорожденного ребенка также отсутствует. Его следовые количества появляются к 5–7–му дню жизни. Иногда вместо sIgA у ребенка обнаруживают sIgM, который в определенной степени берет на себя функцию sIgA, что отражает эволюционные особенности развития иммунного ответа. Этот факт важно учитывать при оценке секреторного иммунитета у младенцев и детей дошкольного возраста. Возрастная динамика секреторного иммуноглобулина А совпадает с динамикой сывороточного IgA. Секреторный иммуноглобулин достигает в секретах максимальной концентрации к 10–11 годам.



**Рисунок 2. Схема иммунного ответа**

Для понимания функциональных возможностей иммунитета растущего организма важно знать физиологию его становления, которая характеризуется наличием пяти критических периодов развития.

Первый критический период приходится на возраст до 28 дней жизни, второй – до 4–6 мес., третий – до 2 лет, четвертый – до 4–6 лет, пятый – до 12–15 лет.

Первый критический период характеризуется тем, что иммунная система ребенка подавлена. Иммунитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими АТ. В то же время собственная иммунная система находится в состоянии супрессии. Система фагоцитоза не развита. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре. Характерна склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, к септическим состояниям. Очень высока чувствительность ребенка к вирусным инфекциям, против которых он не защищен материнскими антителами. Примерно на 5-е сутки жизни осуществляется первый перекрест в формуле белой крови и устанавливается

абсолютное и относительное преобладание лимфоцитов.

Второй критический период обусловлен разрушением материнских антител. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза иммуноглобулинов класса М и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекционных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, кишечными инфекциями и дисбактериозом, кожными заболеваниями. Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторному синцитиальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям). Атипично протекают коклюш, корь, не оставляя иммунитета. Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты. Резко нарастает частота пищевой аллергии, маскируя у детей атопические проявления.

Третий критический период. Значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром (свобода передвижения, социализация). Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем, начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG. Система местного иммунитета остается незрелой. Поэтому дети остаются чувствительными к вирусным и микробным инфекциям. В этот период впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.). Дети склонны к повторным вирусным и микробно–воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР–органов. Становятся более четкими признаки иммунодиатезов (атопический, лимфатический, аутоаллергический). Проявления пищевой аллергии постепенно ослабевают. По иммунобиологическим характеристикам значительная часть детей второго года жизни не готова к условиям пребывания в детском коллективе.

Четвертый критический период отличается тем, что средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, однако уровень IgA в крови еще не достигает окончательных значений. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами, что отчасти обусловлено довольно частыми в это период паразитарными инфекциями – лямблиозом, гельминтозами. При этом уровень сывороточного IgA остается ниже нормы. Это нередко рассматривается как фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы. Может нарастать аллергическая патология.

Пятый критический период происходит на фоне бурной гормональной перестройки (приходится на 12–13 лет у девочек и 14–15 лет – у мальчиков). На фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета. Содержание IgE в крови снижается. Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа. Нарастает воздействие экзогенных факторов (курение, ксенобиотики и др.) на иммунную систему. Повышается чувствительность к микобактериям. После некоторого спада отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Тяжесть атопических болезней (бронхиальная астма и др.) у многих детей временно ослабевает, но они могут рецидивировать в молодом возрасте.

Поломки иммунной системы встречаются редко. В этих случаях развиваются иммунодефицитные состояния, при которых способность организма бороться с инфекцией снижается. Инфекционные болезни протекают очень тяжело, частыми повторами появляются так называемые оппортунистические инфекции – их вызывают микробы, для здорового человека не опасные [9].

- В зависимости от характера нарушения иммунной системы различают:
- первичные (наследственные) иммунодефициты;
  - иммунодефициты вследствие тяжелого заболевания иммунной системы

(в основном онкологического);

– лекарственное и радиационное подавление иммунных реакций (иммуносупрессия);

– приобретенный иммунодефицит (ВИЧ-инфекция и СПИД).

У детей обычно встречаются первичные формы иммунодефицита, сейчас в России увеличивается и число инфицированных ВИЧ детей. Иммунодефицит закономерно возникает у больных лейкозом, лимфомой и некоторыми другими онкологическими заболеваниями, поскольку при них страдают элементы иммунной системы, и к тому же их, как правило, лечат подавляющими иммунитет средствами.

Первичные иммунодефицитные состояния – большая (более 70) группа врожденных болезней, при которых страдает то или иное звено иммунитета. Чаще всего нарушается выработка антител в связи с изменением синтеза иммуноглобулинов. Эти дети могут какое-то время после рождения оставаться здоровыми за счет полученных от матери антител, но затем у них все чаще развиваются гнойные инфекции необычной тяжести. При дефиците иммуноглобулина А тяжелые проявления могут отсутствовать.

Реже наблюдается нарушение функций Т-лимфоцитов, из-за которых снижается защита от оппортунистических инфекций, прежде всего от дрожжевых грибов. При врожденном дефекте Т-клеток возникают упорная молочница (белые налеты на слизистой рта), грибковые поражения кожи, пищевода, внутренних органов.

Особенно тяжело протекают комбинированные иммунодефициты, при которых страдают как выработка антител, так и Т-клеточные реакции.

Клинические проявления этих состояний обычно отсутствуют при рождении, что связано с циркуляцией материнских IgG, компенсирующих недостаточную выработку собственных иммуноглобулинов. Состояниями, заставляющими думать о возможности первичного иммунодефицита, являются:

– тяжелое, особенно рецидивирующее, гнойное заболевание;

– свищ заднего прохода или воспаление в его области (парапроктит);



- наличие упорного грибкового поражения полости рта (молочницы) или других слизистых и кожи;
- пневмоцистная пневмония;
- упорная экзема с первых недель жизни;
- кровоточивость за счет снижения числа тромбоцитов в крови.

Если у ребенка нет тяжелых гнойных инфекций или грибковых поражений, вопрос о первичном иммунодефиците не стоит вообще. Мнение о наличии иммунодефицита без соответствующих клинических проявлений только на основании частых ОРЗ и общей астении безосновательно. Получившие распространение понятия «вторичный иммунодефицит», «транзиторные иммунные нарушения», «снижение реактивности» и т.п. не могут считаться эквивалентом иммунодефицитного состояния [9].

#### ***4.1 Нарушения фагоцитарного звена***

В исследованиях многих авторов изменения в иммунном статусе, проявляющиеся нарушениями в фагоцитарном звене документированы у 45-65 % часто болеющих детей на фоне нарушений в системе клеточного звена иммунитета.

Процесс фагоцитоза состоит из нескольких этапов: хемотаксиса, адгезии, поглощения, дегрануляции, киллинга и разрушения объекта. Их изучение имеет определенную значимость в оценке фагоцитарного процесса, так как существуют иммунодефициты, связанные с наличием поломок практически в каждом этапе [17, 65, 66].

Большинство авторов оценивали функционирование фагоцитоза у детей с рецидивирующей респираторной патологией с помощью тестов 1-го уровня: 1) определение абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов; 2) интенсивности поглощения микробов нейтрофилами и моноцитами; 3) способности фагоцитов убивать микробы.

Мнения по поводу изучения фагоцитарного звена неоднозначны.

Существенных нарушений в нем не находят и это понятно, поскольку функциональные дефекты на завершающем этапе иммунных реакций более характерны для уже сформировавшейся болезни, а не на стадии ее формирования. Однако однозначно мнение о нарушении кислородзависимого киллинга (НСТ-тест), снижении спонтанной хемилюминесценции и активности миелопероксидазы, снижении фагоцитарного индекса. Эти изменения свидетельствуют в пользу функционального дисбаланса и в этой системе.

Особенности функциональной активности нейтрофилов продемонстрированы в исследованиях И.В. Карцевой (2003). Отмечено снижение спонтанного НСТ-теста, показателей завершенности и эффективности фагоцитоза, не только в период рецидива заболевания, но и в период клинической ремиссии. Так же, снижение данного показателя отмечено в работе В.Д. Соловьева (1981) спонтанная активность 1,4-4,5 %; активированная 2,8-20,2 %; у редко болеющих детей 8,2 % и 1,8 % и 35,4 % и 3,6 %, соответственно.

Хемилюминесцентная реакция на все исследованные стимулы у детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей была значительно ниже при сравнении с контролем, что и в общей сложности позволило обнаруживать дефект функции гранулоцитов в 93,75 % случаях [67]. При исследовании кислородзависимого метаболизма фагоцитов у 1/3 детей в группе с частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей и группе с частыми инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей выявлено снижение спонтанной микробицидной функции фагоцитарных клеток и их адаптационных возможностей в тестах спонтанной и стимулированной хемилюминесценции [33]. Наряду с этим, при наличии очагов хронической инфекции в носоглотке у детей группы с частыми инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей показатели функциональной активности нейтрофилов были снижены по сравнению с детьми без данной сопутствующей патологии. В группе с аллергическими заболеваниями респираторного тракта недостаточность кислородзависимого метаболизма

нейтрофилов сочеталась с высокими резервными возможностями при их стимуляции. С увеличением числа эпизодов ОРВИ и при наличии сопутствующих очагов инфекции ЛОР-органов в данной группе также наблюдалась тенденция к снижению функциональной активности нейтрофилов. Так же, фагоцитарная активность ( $11,5 \pm 91,4 \%$ ) и показатели кислородзависимой активности гранулоцитов ( $17,5 \pm 81,8 \%$ ) детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей была значительно снижена по сравнению со значениями контроля ( $1,8 \pm 95,2 \%$  и  $4,88 \pm 9,7 \%$  соответственно) в исследованиях других авторов [68]. К тестам 2-го уровня оценки фагоцитоза можно отнести определение: интенсивности хемотаксиса фагоцитов; экспрессии молекул адгезии (CD11a, CD11b, CD11c, CD18) на поверхностной мембране нейтрофилов [15, 39, 69].

Прямой контакт и взаимодействие клеток между собой осуществляется большой группой макромолекул, называемых адгезинами. Эти молекулы делятся на несколько суперсемейств: 1) молекулы иммуноглобулинового суперсемейства; 2) селектины; 3) интегрины; 4) прочие молекулы. Различают следующие интегрины:  $\beta$ 1-молекулы (VLA),  $\beta$ -2 молекулы (CD18, CD11a, CD11b, CD11c) и  $\beta$ -3-рецепторы (CD61) [15].

Лейкоцитарные  $\beta$ -2-интегрины, взаимодействуя со своими лигандами (молекулы ICAM), способствуют миграции лейкоцитов сквозь стенку сосудов в ткани и далее в очаг воспаления. В научных исследованиях при изучении растворимых форм молекул адгезии (LFA-1, ICAM-1/2/3) отмечалось повышение их количества при тяжелой и среднетяжелой бронхиальной астме у детей, возрастая при снижении контроля над течением астмы и коррелируя с длительностью болезни [70, 71, 72, 73].

В других работах было отмечено снижение количества CD11b-клеток, куда входят гранулоциты, моноциты, натуральные киллеры и макрофаги, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии, а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих межклеточные молекулы адгезии 1-го типа и рецепторы к риновирусам, что во многом

объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям [12, 74]. В связи с изложенным представляется важным изучение роли нарушения нормальной экспрессии молекул адгезии при рецидивирующих респираторных инфекциях для расширения представления об иммунопатогенезе различных патологических процессов в детском возрасте.

#### ***4.2 Изменения фенотипа лимфоцитов при рецидивирующих респираторных заболеваниях у детей из группы часто и длительно болеющих***

Иммунные сдвиги у часто болеющих детей, независимо от возраста, в исследованиях многих авторов характеризовались нарушениями клеточного иммунитета со снижением числа  $CD4^+$ ,  $CD3^+$ , соотношения  $CD4^+/CD8^+$  клеток, увеличения количества  $CD3^+CD8^+$  [34, 37, 75]. В других исследованиях было выявлено, что относительное количество  $CD3^+CD8^+$  Т-лимфоцитов и относительные и абсолютные числа  $CD3^+CD16^+56^+$  клеток (натуральные киллеры) выше у больных чем в контрольной группе [76]. Все другие процентные и абсолютные числа подгрупп Т-лимфоцитов, включая нулевые и клетки памяти, В-лимфоциты, не показывали существенных различий, в то время как  $CD3^+CD25^+$  клетки были заметно увеличены ( $p < 0,05$ ).

Клиническая значимость определения субпопуляции  $CD28^+$ Т-клеток состоит в том, что по количеству  $CD28^+$ Т-лимфоцитов можно предсказать эффективность взаимодействия между Т- и В-клетками при развитии иммунного ответа (продукция антител) на многие тимусзависимые бактериальные и вирусные антигены. Экспрессия  $CD28$  не является статическим процессом и уровень ее в значительной степени повышается при активации Т-клеток [77]. В работах некоторых авторов, было продемонстрировано, что  $CD8^+CD28^+$  Т-лимфоциты представляют уникальную субпопуляцию регулирующих клеток, которая вызывает дифференцировку толерогенных антигенпредставляющих клеток, иницируя подавляющую

петлю, заканчивающуюся индукцией и распространением иммунологической толерантности Т-хелперов и замедление их функциональных способностей [78]. Избыточная активация субпопуляции  $CD3^+CD8^+CD28^+$  Т-лимфоцитов может свидетельствовать о повышенной супрессии иммунного ответа в группе часто болеющих детей и является необходимым компонентом иммунологического обследования детей из указанной диспансерной группы.

Так же, при изучении особенностей иммунной системы у часто болеющих детей в возрасте 2-7-ми лет было отмечено, что у 46 % детей имелось относительное и абсолютное снижение  $CD3^+$  клеток, у 27 % детей –  $CD16^+$  клеток [79].

Ключевым в предполагаемом «патогенетическом» принципе анализа иммунного статуса является концепция позитивной и негативной клеточной активации. Суть её в том, что позитивная активация представляет собой «нормально» происходящий процесс активации лимфоцитов, завершающийся осуществлением их эффекторных функций, которым предшествует пролиферация и дифференцировка. Для её оценки, кроме хорошо известных маркеров, оказывается существенным определение экспрессии на Т-клетках  $CD2$ ,  $CD28$ ,  $CD40L$  ( $CD154$ ), на В-лимфоцитах –  $CD23$ , молекулы HLA 2 класса, индукция синтеза иммуноглобулина Е [80, 81]. Ключевым для определения негативной активации представляется анализ апоптозных маркеров на иммунокомпетентных клетках, к которым относятся FAS-антиген ( $CD95$ ) и лиганд FAS-антигена [82]. Такой подход представляется перспективным, допускает возможность, что иммунодефицитные заболевания могут рассматриваться как результат гиперактивации за счет негативной активации, и снижение активации за счет позитивной [83, 84, 85, 86, 87].

Интересен тот факт, что уровень экспрессии  $CD95$  на активированных лимфоцитах (высокий уровень экспрессии HLA-DR) существенно выше, чем на покоящихся клетках, что подтверждает факт большей чувствительности активированных клеток к процессам программированной клеточной гибели [88]. При изучении изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов

периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом в период обострения было выявлено повышение в среднем в 2 раза количества CD95<sup>+</sup> лимфоцитов в циркуляции, а период ремиссии содержание CD95<sup>+</sup> так же превышало нормальные значения ( $p < 0,05$ ) и было обратно пропорционально степени тяжести заболевания, т.е при более тяжелой форме ХОБЛ уровень CD95<sup>+</sup> был ниже, чем при средней и легкой формах [89]. По мнению некоторых авторов, пролонгация воспаления при ХОБ может быть связано с усилением выживаемости Т-лимфоцитов и утратой их способности к апоптозу [88]. Существует и альтернативное мнение: имеющиеся у пациентов с ХОБЛ активированные мононуклеары высокочувствительны к апоптозу, и, вследствие активационного апоптоза Т-лимфоцитов, в периферической крови наблюдается значительное увеличение слабодифференцированных Т-лимфоцитов со сниженными функциональными возможностями [90].

В исследованиях А.Л. Заплатникова (2003) показано, что у 82,5 % часто болеющих детей (даже в период клинического благополучия) имеют место иммунные дисфункции, характеризующиеся уменьшением количества активированных клеток (CD8<sup>+</sup>DR<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD71<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>) при повышении числа клеток, экспрессирующих рецепторы индукции апоптоза (CD95<sup>+</sup>).

Дополняет эту картину иммунологических особенностей часто и длительно болеющих детей снижение Т-лимфоцитов экспрессирующих молекулы главного комплекса гистосовместимости (CD3<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>), что может свидетельствовать о нарушении презентации антигена. Так, результаты исследований демонстрируют, что помимо достоверного снижения относительного содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток, отмечается снижение экспрессии антигенов гистосовместимости II класса (HLA-DR), ассоциирующихся с Т-клеточной активацией и выполняющих функцию презентации антигена CD4<sup>+</sup> клеткам [91].

В норме клетки иммунной системы постоянно контактируют с бактериями в миндалинах, пейеровых бляшках, других структурах лимфоидной ткани. Важнейшими структурами бактериальной стенки и активаторами

иммунной системы являются липополисахариды (ЛПС) клеточной стенки [57].

Известно, что рецептор CD14, экспрессируемый на мононуклеарных фагоцитах, является связывающим ЛПС бактерий в комплексе с ЛПС-связывающим белком. Так же, ЛПС может связываться не только CD14, так как имеются и другие структуры. В прямом связывании ЛПС участвуют TOLL-рецепторы (TLR-1-11) [92, 93]. ЛПС-связывающая способность лимфоцитов является интегральным показателем состояния защиты системы иммунитета от бактериальной инфекции и может служить показателем работы состояния системы иммунитета [94, 95, 96, 97].

В своей работе П.Д. Новиков (2005) продемонстрировал, что уровень ЛПС<sup>+</sup>-лимфоцитов у здоровых лиц был высоким (51,4±8,6 %), что указывает на то, что его связывали не только В-лимфоциты для которых он служит митогеном, но и Т-клетки. Уровень лимфоцитов, несущих рецепторы к липополисахариду бактериальной стенки, – является интегральным показателем состояния функции защиты системы иммунитета от бактериальной инфекции. Имеется связь содержания ЛПС<sup>+</sup>-лимфоцитов с длительностью клинических симптомов заболевания. При выздоровлении их относительное количество в крови составляло 40-56 %. Оно достоверно не уменьшалось при атопической бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях. В остром периоде заболеваний, ассоциированных с инфекцией, характерно было их снижение до 30-36 %, которое в периоде реконвалесценции возвращалось к норме. При рецидивирующих тяжелых гнойно-септических заболеваниях снижение может достигать 22-30 % и длительно сохраняется в периоде ремиссии.

При изучении паттернраспознающих и костимулирующих рецепторов моноцитов и нейтрофилов в сравнении со здоровыми, в контрольной группе пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей была выявлена пониженная активность TLR2, и комплексного соединения TLR4/CD14 на моноцитах периферической крови ( $p < 0,01$ ), снижение CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> ( $p < 0,01$ ), уменьшенная экспрессия CD86 на дендритных клетках

периферической крови ( $p < 0,05$ ) и сдвиг цитокинового профиля в сторону Th2 [98].

### ***4.3 Состояние гуморального иммунитета у часто и длительно болеющих детей***

Показатели гуморального иммунитета детей из группы часто и длительно болеющих респираторными инфекциями наиболее часто представляют собой дисиммуноглобулинемию (изменение нормального соотношения иммуноглобулинов) [99].

Изменения при дисгаммаглобулинемиях могут быть как вследствие повышения, так и снижения одного или нескольких классов одних иммуноглобулинов на фоне нормального содержания других [100, 101].

Анализ содержания в крови иммуноглобулинов классов А, М, G выявил, что у часто болеющих в сыворотке крови снижено содержание на 52 % IgA ( $p < 0,05$ ), на 48 % IgM, на 39 % IgG в сравнении со здоровыми детьми, в целом отражающее состояние гипоиммуноглобулинемии у данной категории больных с более выраженным дефицитом IgA [102]. В этом же исследовании при анализе показателей иммуноглобулинового профиля слюны детей из группы часто болеющих установлено достоверное повышение уровня IgG относительно показателей здоровых детей, снижение IgA и sIgA. Повышенный уровень IgG является следствием повышения проницаемости эпителиального пласта в условиях воспаления. Снижение sIgA свидетельствует о повышенном расходе этих антител на нейтрализацию патогенов. Показатель отношения IgA/IgG значительно снижен, что свидетельствует о разбалансированном составе иммуноглобулинов слюны [102].

Похожие изменения выявлены в работе Г.Т. Камашевой (2009), где особенности гуморального иммунитета, которые характеризовались преимущественным снижением содержания IgA, М, G независимо от возраста. При этом наибольшее число отклонений в сторону снижения уровня



иммуноглобулинов (IgA и IgG) отмечено в старшей возрастной группе, тогда как в младшей снижен уровень IgG, в средней – и IgM.

У 23% детей 2-7-ми лет снижен уровень сывороточного IgG или IgA, а в возрасте 7–15 лет – только у 5 % детей в исследованиях Марковой Т.П. (2005).

У 36,4 % ЧБД в работе А.В. Гореньковой и В.А. Терновской (1999) были выявлены иммунодефицитные состояния, которые были представлены дефектами антителообразования (20,4 %) в виде селективного дефицита IgA и гипогаммаглобулинемии детей раннего возраста, причем более высокая частота гипогаммаглобулинемии детей раннего возраста отмечалась среди детей с осложненным течением респираторных инфекций (26,5 %), тогда как среди детей с неосложненными ОРВИ – лишь 8,8 %. Среди ЧБД с гипогаммаглобулинемией детей раннего возраста 85 % составили дети 3-летнего возраста. В других исследованиях среди 103 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей у 17 пациентов (16,5 %) были диагностированы дефекты в антителозависимом иммунитете, включая 6 пациентов с дефицитом класса иммуноглобулина (2 – общих переменных дефицита и 4 дефицита IgA), 3 – с дефицитом подкласса IgG (2 – IgG2 и 1 – IgG3), и 8-ем пациентов со специфическим дефицитом антитела против антигенов полисахарида [103].

Некоторые исследователи указывают на нарушение процессов интерферонообразования у данной группы больных. Индивидуальная способность к синтезу ИФН генетически детерминирована, а резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от выработки интерферона еще до инфицирования [42, 53].

У ЧБД способность клеток к синтезу  $\alpha$ -ИФН снижена в сравнении с редко болеющими детьми. У ЧБД менее четко выражены сезонные ритмы синтеза ИФН: он снижен в течение всех сезонов, а у редко болеющих детей синтез ИФН клетками выше осенью и зимой, меньше выражен летом и весной [31, 46].

Похожие данные, которые приводят в своей работе Т.П. Маркова и Д.Г. Чувиров (2005), указывают на снижение синтеза интерферона у группы ЧДБ в

течение всех сезонов года, в то время как у здоровых осенью и зимой синтез интерферона существенно повышается. Л.С. Намазовой с соавт. (2005) – выявлены изменения цитокинового статуса, проявляющиеся повышением концентрации ИЛ4, ИЛ8 и снижением содержания интерферона-гамма. Снижение интерферониндуцирующей активности происходит в зимние месяцы, определяя сезонные подъемы респираторной заболеваемости, поскольку резистентность к вирусным инфекциям во многом зависит от потенциальной способности к продукции интерферона еще до инфицирования. Снижение секреторного IgA отмечается у 85 % часто болеющих детей, а продукция альфа-интерферона снижена у 70 %, гамма-интерферона – у 89 % детей (Макарова З.С., 2004). При изучении факторов комплемента – аллотипы C4: C4A и C4B и гены C4A и C4B у 84 детей и молодых совершеннолетних с рецидивирующим острым средним отитом, синуситом, или пневмонией и у 74 здоровых пациентов было выявлено, что генный дефицит C4A значительно выше у больных по сравнению с контрольной группой (26 % против 14 % ( $p=0,048$ )) [12].

Дефицит C4A – один из дефектов врожденного иммунитета, который может предрасполагать детей и подростков к рецидивирующим инфекциям дыхательных путей. По мнению авторов, генное тестирование C4-компонента комплемента должно быть добавлено к списку исследований, при выяснении причин рецидивирующего острого среднего отита, верхнечелюстного синусита, или пневмонии у детей и подростков [12].

При изучении факторов местного иммунитета, у ЧБД выявлено снижение содержания секреторного IgA в слюне по сравнению с редко болеющими детьми. Несколько снижены уровень и активность лизоцима в носовом секрете. Уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках считаются наиболее важными факторами, обеспечивающими резистентность к инфекциям. Лизоцим оказывает антибактериальное действие в комплексе с IgA и комплементом. Таким образом, проведенные научные исследования позволяют считать, что снижение синтеза IgA и лизоцима указывают на иммунодефицит в системе

местного иммунитета у данной категории больных [46, 53, 104].

В совокупности эти данные позволяют утверждать, что у ЧДБ имеются выраженные изменения в иммунной системе, которые могут дать старт формированию патологического процесса, в частности, хронической воспалительной патологии и эти изменения требуют целенаправленной коррекции, особенно это касается активации иммунокомпетентных клеток на фоне угнетения их пролиферативного потенциала [105].

Изменения в иммунном статусе при состоянии частого рецидивирования острой и в стадии ремиссии хронической воспалительной патологии существенны и близки между собой, что позволяет рассматривать эти изменения у ЧДБ детей как значимые в формировании хронической патологии взрослого периода, а коррекция этих нарушений может быть использована для лечения ЧДБ детей как одного из действенных средств профилактики хронических воспалительных заболеваний взрослого периода [105].

## 5. АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

По итогам пятилетнего наблюдения, на консультативном приеме ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека» г. Гомель количество ЧБД составило около 50% от общего числа обратившихся к детскому иммунологу. Возраст ЧБД варьировал от 1 года до 17 лет. В данных случаях речь шла о 6-8 острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) в год (не исключая летние месяцы), что позволяет отнести ребенка к диспансерной группе ЧБД, у многих детей данные инфекции протекали осложненные бронхитами, синуситами, отитами и т.д., практически с ежемесячным с приемом антибактериальных препаратов.

В результате был выработан **алгоритм обследования ЧДБ детей:**

- Сбор жалоб, анамнез,
- Осмотр, оценка физического развития,
- Клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрограмма,
- Исследование кала на яйца глистов и простейшие (лямблии) (желательно с предварительной 3-дневной провокацией желчегонными препаратами),
  - УЗИ органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря,
  - Биохимическое исследование крови (СРБ, АЛТ, АСТ, уровень глюкозы, АСЛ-О, остальное - по показаниям),
  - Мазок из зева и носа на флору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам,
  - Бактериологическое исследование кала на дисбиоз
  - Консультации специалистов - ЛОР-врача, инфекциониста, по показаниям - гастроэнтеролога, аллерголога и др.

Более углубленное обследование назначалось в зависимости от характера выявленной патологии. Наиболее часто дополнительно проводились следующие исследования:

- бактериологическое исследование кала на дисбиоз,

- посев мочи,
- посев мокроты,
- углубленное нефро-урологическое обследование в условиях специализированного нефрологического стационара (при необходимости),
- аллергологическое обследование (определение общего и специфического IgE, исследование функции внешнего дыхания, проба с бронхолитиками и т.д.).
- иммунологическое обследование (определение иммуноглобулинов классов М, G, А, С3- и С4-компонентов комплемента и иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови).

## 6. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

### *6.1 Иммунореабилитация часто и длительно болеющих детей*

Реабилитация и оздоровление часто и длительно болеющих детей требуют планомерного проведения комплекса медико-социальных мероприятий [62, 106]. Для каждого ребенка необходимо искать индивидуальные методы оздоровления с учетом этиопатогенеза, влияния факторов внешнего окружения, формирующих предрасположенность организма ребенка к частым респираторным заболеваниям [107]. Организация помощи часто болеющим детям включает проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний и укрепление их здоровья, а также своевременное и полноценное лечение [108, 109, 110, 111].

Повышение общей реактивности организма – важный и общепризнанный раздел оздоровительных мероприятий часто и длительно болеющих детей. Среди методов их оздоровления следует отметить рациональный режим дня, оптимальное питание, закаливающие процедуры и иммунокоррекцию [30, 49, 112, 113]. При всем многообразии способов оздоровления таких детей необходим строго индивидуальный подход к включению конкретного мероприятия или лекарственного средства в комплексную иммунореабилитационную программу с учетом возраста ребенка, частоты и тяжести перенесенных ОРЗ, сопутствующей патологии, состояния иммунной системы ребенка, времени года и эпидемической ситуации в регионе [74, 114]. В выборе методов фармакологической иммуностимуляции и борьбы с инфекцией необходимо быть очень осторожными и тщательно взвешивать каждый шаг. Большинство препаратов обладают неспецифическим иммуностропным действием, усиливают активность как иммуностимулирующих, так и иммуносупрессивных механизмов, что может вызывать неблагоприятный эффект. Если принимается решение о проведении антибиотикотерапии, необходимо учитывать то обстоятельство, что такое

лечение может привести к дальнейшему, уже ятрогенному нарушению иммунной системы то ли в силу прямого иммуносупрессивного действия данной терапии, то ли вследствие устранения антигенной стимуляции, защищающей организм от реинфекции.

Только последовательная и комплексная восстановительная терапия при четком выполнении всех рекомендаций в течение 2-3-х лет приведет к заметному уменьшению частоты острых респираторных заболеваний у детей и сохранению их здоровья [115].

На фоне недостаточности иммунной системы действие антибиотиков, противовирусных, противогрибковых и других химиотерапевтических средств малоэффективно, так как эти лекарственные препараты только подавляют размножение возбудителя заболевания, а конечное его выведение из организма является результатом деятельности факторов иммунитета [116]. В связи с этим в педиатрической практике значительное место занимают иммуномодулирующие препараты [59, 89, 117, 118, 119, 120].

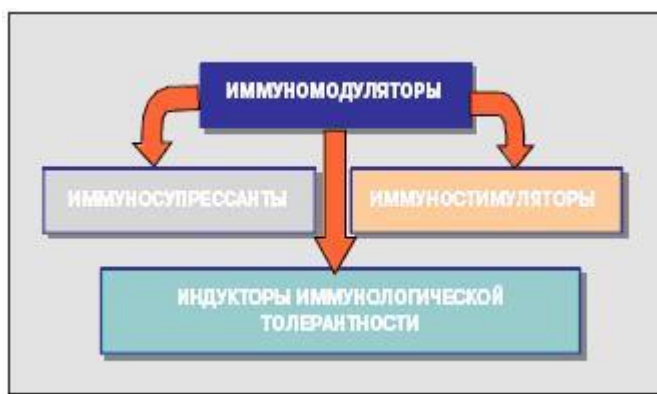
Как указывают академик РАМН Р.М.Хаитов с соавт., назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммуностропной активностью, называется иммунотерапией, а сами препараты можно разделить на 4 большие группы: 1) иммуномодуляторы, 2) иммунокорректоры, 3) иммуностимуляторы, 4) иммунодепрессанты [20].

Имуномодуляторы – лекарственные средства, обладающие иммуностропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).

Имунокорректоры – средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммуностропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета,

фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры – это иммуномодуляторы «точечного» (т.е. прицельного) действия [20].

Иммуностимуляторы – средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие различные агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы.



*Рисунок 6.1 – Лекарственные средства, влияющие на иммунную систему [64].*

Среди лекарственных средств, направленных на повышение иммунитета, по нашему мнению, целесообразно выделять три группы лекарственных средств. 1–я группа – лекарственные средства, способствующие процессам возрастного созревания иммунной системы; 2–я группа – лекарственные средства, направленные на повышение функциональной активности иммунной системы; 3–я группа – лекарственные средства, относящиеся к средствам «неотложной» поддержки иммунной системы (рис. 2).





**Рисунок 6.2 – Пирамида иммуотропных лекарственных средств [64].**

К лекарственным средствам 1–й группы (способствуют созреванию иммунокомпетентных клеток и функционированию иммунной системы) относят иммунонутриенты (эссенциальные микроэлементы (МЭ), витамины, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), и т.д.) и пробиотики. Во 2–ю группу входит наибольшее количество иммуотропных средств. Среди лекарственных средств этой группы выделяют иммуотропные средства разной природы: эндогенного происхождения и их синтетические аналоги; экзогенные вещества и их синтетические аналоги, синтетические вещества, способные влиять на разные звенья иммунной системы, в том числе препараты интерферона. К 3–й группе относят препараты иммуноглобулинов для внутривенного и/или внутримышечного введения (их применяют для неотложной помощи иммунной системе).

При выборе иммуотропных препаратов важно иметь в виду, что естественная активация иммунной системы обеспечивается нормальной кишечной микрофлорой.

Как известно, иммунная система ребенка формируется внутриутробно. Ребенок рождается со стерильным кишечником. При этом дифференцировка Т–хелперов ориентирована на преимущественное образование Т–хелперов второго типа (Th2), которые способствуют образованию IgE, повышающих риск развития atopических болезней. Главным условием дальнейшего созревания и функционирования иммунной системы ребенка является

обеспечение полноценным питанием (витамины и эссенциальные микроэлементы, полиненасыщенные жирные кислоты) и заселение открытых локусов нормальной микрофлорой. Наибольшее значение имеет микрофлора кишечника. Нормальная микрофлора у здорового новорожденного прерывает сложившуюся внутриутробно дифференцировку Т-хелперов преимущественно в хелперы второго типа и обеспечивает нормальное соотношение Th1 и Th2 (1:2). Нормализация соотношения этих клеток, с одной стороны, способствует повышению пищевой толерантности, с другой – снижению риска развития воспалительных болезней на иммунной основе.

Микрофлора кишечника и в постнеонатальный период во многом определяет качество иммунного ответа, работу местного и системного иммунитета [64].

В Европе в арсенал профилактических мер по борьбе с частыми респираторными инфекциями входит два типа профилактики: классическая и прицельная [115].

Классическая профилактика предусматривает прием иммуномодулирующих препаратов здоровым пациентом с риском развития частых ОРВИ в период максимальной эпидемиологической опасности (октябрь–март) с целью снижения возможного риска заболевания.

Прицельная профилактика – наоборот, предусматривает принятие иммуномодуляторов в острой фазе заболевания, при необходимости вместе с терапией антибиотиками, с целью сократить количество дней болезни и компенсировать вызванную инфекцией иммуносупрессию.

Оба вида профилактики направлены на сокращение числа респираторных инфекций, причем классическая профилактика, предохраняя заранее от появления инфекции, демонстрирует лучший экономический эффект.

В нашей стране также накоплен определенный опыт иммунопрофилактики, предусматривающий применение различных препаратов с иммуностропной активностью [112, 121, 117, 122]. Иммуномодуляторы представляют собой неоднородную группу препаратов.

Эти препараты могут быть бактериального происхождения или содержать тимические гормоны, медиаторы иммунной системы или синтетические вещества [20].

В настоящее время в качестве иммуномодуляторов эндогенного происхождения применяются иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунной системы – тимуса и костного мозга (тактивин, тималин, тимоген, имунофан, миелопид и др.), цитокины (беталейкин и ронколейкин), интерфероны (лейкинферон, реаферон, виферон, гриппферон и др.) и эффекторные белки иммунной системы (иммуноглобулины).

К иммуномодуляторам экзогенного происхождения относятся препараты бактериального и грибкового происхождения. К медицинскому применению разрешены такие средства микробного происхождения, как пирогенал, продигиозан, имудон, ИРС-19, рибомунил, бронхомунал и др. Все они обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов.

К 3-й группе иммуномодуляторов относятся синтетические вещества, полученные в результате направленного химического синтеза. К этой группе относятся такие давно известные препараты, как левамизол и диуцифон, а также представители нового поколения синтетических иммуномодуляторов – полиоксидоний и глутоксим. К синтетическим иммуномодуляторам относится также большинство индукторов интерферона (полудан, амиксин, циклоферон и др.). Индукторы интерферона представляют собой разнородное по составу семейство высоко- и низкомолекулярных синтетических и природных соединений, объединенных способностью вызывать в организме образование собственного (эндогенного) интерферона. Индукторы интерферона обладают антивирусными, иммуномодулирующими и другими характерными для интерферона эффектами.

Среди препаратов, направленных на повышение иммунитета, по нашему мнению, целесообразно выделять три группы лекарственных средств.

- 1–я группа – препараты, способствующие процессам **возрастного** созревания иммунной системы;
- 2–я группа – препараты, направленные на повышение функциональной активности иммунной системы;
- 3–я группа – препараты, относящиеся к средствам «неотложной» поддержки иммунной системы.

Идеальный иммуномодулятор, назначенный детям, должен отвечать следующим требованиям:

- не изменять нормальных показателей иммунитета;
- обладать избирательностью действия на дефект иммунитета;
- иметь высокую клиническую эффективность;
- быть безопасным;
- повышать качество жизни пациента;
- выпускаться в надлежащих лекарственных формах и дозах;
- быть доступным по цене.

Только последовательная и комплексная восстановительная терапия при четком выполнении всех рекомендаций в течение 2-3 лет приведет к заметному уменьшению частоты острых респираторных заболеваний у детей и сохранению их здоровья.

При выборе иммуномодулятора существенную роль играют фармакологические свойства препарата.

В указанных официальных документах по иммуномодуляторам, к сожалению, нет четких критериев выбора препарата по клинико-лабораторным показателям. Это вызывает определенные трудности при определении приоритета конкретного иммуномодулятора.

Сложность выбора иммуномодуляторов у детей также обусловлена и тем, что у них имеются возрастные особенности функционирования иммунной системы, связанные с ее развитием.

Прежде чем использовать иммуномодулятор для лечения больного ребенка, необходимо ответить минимум на два вопроса: первый – показан ли

иммуномодулятор при данном клиническом состоянии пациента, и второй – действительно ли нужен пациенту выбранный иммуномодулятор.

В связи с тем, что ЧБД этиологически связаны прежде всего с вирусными инфекциями и у 80% детей этой группы нарушен синтез  $\alpha$ -интерферона, который является одним из главных механизмов в организме по обеспечению антивирусного состояния, весьма обоснованным у данных детей является назначение им интерферонов как естественных факторов неспецифической защиты организма и медиаторов иммунитета. Все интерфероны (ИФН) условно делятся на 1) природные (1-го поколения) – человеческий лейкоцитарный интерферон (ЧЛИ) и 2) рекомбинантные (2-го поколения), созданные с помощью технологий генной инженерии. В клинической практике в последнее время акцент делается на рекомбинантные средства [123].

Одним из эффективных интерферонов является виферон – комплексный препарат производства России, в состав которого вошли рекомбинантный ИФН- $\alpha 2\beta$ , мембрано-стабилизирующие компоненты – антиоксиданты –  $\alpha$ -токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах. Добавление витаминов Е и С усиливает противовирусную активность ИФН в 10-14 раз. Клиническая эффективность виферона у детей с ОРВИ составила 92%. Показана высокая эффективность в терапии вирусно-бактериальной инфекции у ЧБД, герпеса, хламидиоза, кишечного дисбактериоза, бронхиальной астмы у детей [121, 122].

Гриппферон – это рекомбинантный  $\alpha 2$ -ИФН, предназначенный для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ независимо от возбудителя болезни [9]. Примечательно, что он не имеет побочных эффектов, показан детям с 1-го года жизни, защищает от осложнений. Гриппферон способен предупредить развитие эпидемии внутри большого коллектива. Назначается детям до 6 лет по 1 капле, в возрасте 7-14 лет – по 2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день, курсом 3-7 дней.

**Комплексный иммуноглобулиновый препарат - КИП** – содержит иммуноглобулины классов G, M, A, выделенные из плазмы или сыворотки

крови человека, проверенной на отсутствие антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типов, вирусу гепатита С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Он разрешён к пероральному применению в клинике при острых кишечных инфекциях и влияет на нормальную микрофлору кишечника. КИП содержит широкий спектр специфических антител ко многим патогенным и условно- патогенным бактериальным и вирусным агентам (контролируется по показателям содержания антител к сальмонеллам и шигеллам в РПГА). КИП содержит иммуноглобулины классов G, M, A, специфические антитела к герпес-вирусам, ротавирусам, аденовирусам, хламидиям, стафилококкам, повышенные концентрации антител к энтеробактериям.

Препарат назначается ректально. Детям до года - по одной свече, до 3-х лет - по две, старше 3-х лет и подросткам - по 3 свечи в день, в течение 4-5 дней. Лечение проводится на фоне базисной терапии в соответствии с основным клиническим диагнозом.

По данным литературы установлено, что на фоне лечения препаратом «Киферон, суппозитории», включенного в комплексную терапию детей с ОРИ – у них уменьшалась продолжительность лихорадки, активнее снижались симптомы интоксикации, быстрее исчезали катаральные явления и хрипы в легких, купировался стеноз гортани и бронхо-обструктивный синдром. На фоне применения «Кипферона, суппозиторииев» нормализовалось общее количество лимфоцитов в крови, отмечалось значимое повышение до нормы иммуноглобулинов А и М в сыворотке крови, увеличивалось содержание секреторного IgA в слюне. Что касается IgG, то его уровень на фоне лечения чаще не изменялся. У пациентов установлена нормализация процессов интерферогенеза. При этом у детей с низким его уровнем в крови концентрация интерферона повышалась, а с повышенным – снижалась. Ни у одного ребенка, получавшего «Кипферон, суппозитории» не зарегистрировано побочных и нежелательных эффектов [64].

С целью иммунореабилитации ЧБД и профилактики респираторных вирусных инфекций у детей все шире применяются индукторы интерферонов.

К препаратам нового поколения, обладающих высокой иммунофармакологической активностью, широтой спектра действия и удобной схемой применения относятся амиксин и циклоферон.

*Амиксин* – пероральный низкомолекулярный синтетический индуктор эндогенного интерферона – эффективное средство для профилактики и лечения гриппа, парагриппа, респираторно-синтициальной и аденовирусной инфекции. Важной его особенностью является способность длительное время поддерживать терапевтические концентрации сывороточного интерферона.

Он обладает мягким иммуномодулирующим эффектом и оказывает прямое противовирусное действие в отношении практически всех вирусных инфекций.

**Показания:**

Амиксин применяется у взрослых:

- вирусный гепатит А, В, С и D;
- герпетическая инфекция;
- цитомегаловирусная инфекция;
- грипп и ОРВИ (профилактика и лечение);
- инфекционно-аллергические и вирусные энцефаломиелиты (рассеянный склероз, лейкоэнцефалит, увеоэнцефалит и др.) в составе комплексной терапии;
- хламидиозы - урогенитальный и респираторный хламидиоз (в составе комплексной терапии).

Амиксин применяется у детей в возрасте старше 7 лет:

- грипп и ОРВИ (лечение).

Для профилактики гриппа и ОРВИ взрослым препарат назначают по 0,125 (1 таблетка) после еды 1 раз в неделю в течение 6 недель. У детей старше 7 лет препарат используют по той же схеме, но по ½ таблетки на прием.

*Циклоферон* – лекарственное средство, направленное на успешное лечение и профилактику широкого спектра вирусных заболеваний, предупреждение рецидивов инфекции, коррекцию иммунной системы.

Иммуномодулирующий эффект циклоферона выражается в активации фагоцитоза, естественных киллерных клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и

коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных и аутоиммунных состояниях различного происхождения. Циклоферон способствует коррекции иммунного статуса при ВИЧ-обусловленных иммунодефицитных состояниях.

Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы, различных энтеровирусов и других вирусов.

У детей Циклоферон назначается по следующей базовой схеме: в возрасте 4-6 лет по 150 мг (одна таблетка), в возрасте 7-11 лет по 300 мг (2 таблетки), старше 12 лет 450 мг (3 таблетки) на прием один раз в день, за полчаса до еды, не разжевывая. Алгоритм приема циклоферона у часто болеющих детей следующий: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14 дни лечения. Курс лечения может варьировать от 7 до 17 приемов в зависимости от тяжести состояния и выраженности клинических симптомов.

Одним из иммуномодуляторов с противовирусной активностью является анаферон детский, который стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунной системы – активизирует функцию Т-эффекторов, индуцирует образование эндогенных интерферонов, усиливает фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов. Используется для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа, обеспечивает естественный и оптимальный ответ организма на вирусную инфекцию, клинически высокоэффективен и безопасен, не имеет противопоказаний, побочные эффекты не выявлены.

*Арбидол* – является средством неспецифической профилактики ОРВИ. Препарат не оказывает иммуносупрессирующего эффекта на выработку специфических антител к респираторным вирусам, что выгодно отличает его от большинства противовирусных средств, применяющихся для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. В отличие от ремантадина арбидол – малотоксичный препарат и не имеет противопоказаний как у детей, так и у взрослых. Он ингибирует адсорбцию и проникновение вирусов гриппа в клетку, являясь кроме этого иммуномодулятором, индуктором интерферона и антиоксидантом.



Профилактический курс в очаге гриппа или ОРВИ: детям до 7 лет по 1 таблетке (0,1), старше 7 лет – по 2 таблетке ежедневно до выздоровления больного. В период эпидемии: указанные дозы 3 раза в неделю, курс 3-4 недели.

В программе реабилитации ЧБД, в комплексной терапии вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде затяжных хронических инфекций верхних дыхательных путей (тонзиллиты, фарингиты, синуситы, трахеиты, бронхиты и др.) в последнее время широко рекомендуется использование лекарственного препарата нового поколения – ликопида [125]. *Ликопид* – представляет собой синтезированный активный фрагмент бактериальных клеточных стенок глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП). ГМДП является природным модулятором иммунной системы. Ликопид повышает общую сопротивляемость детского организма к патогенным факторам, активизируя основное звено иммунитета, макрофаги и моноциты, ликопид подключает и другие клетки иммунной системы и в итоге стимулирует все формы противоинфекционной защиты: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет. Назначается детям 1-14 лет в виде таблеток по 1 мг внутрь или сублингвально за 30-40 мин до еды 1 раз в день в течение 10 дней.

Одним из перспективных современных иммуномодуляторов все шире используемых у детей и взрослых с хроническими воспалительными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии является *полиоксидоний*, разработанный в Институте иммунологии МЗ РФ [20]. Главным преимуществом полиоксидония является полифункциональность его положительного действия на организм, т.е. он оказывает 1) иммуномодулирующее, 2) детоксицирующее, и 3) антиоксидантное свойство. На этапе реабилитации используется: а) сублингвально – ежедневно в дозе 0,1-0,15 мг/кг в течение 10 дней; б) интраназально- по 0,05-0,1 мг/кг в каждый носовой ход 2-3 раза в день в течение 2 дней. Закапывать дробно по 3-5 капель через 10-15 мин. Двухдневный курс лечения повторяют с перерывом в 48 часов. Проводят до 5 подобных курсов. При сублингвальном или интраназальном назначении 3 мг полиоксидония растворяют в 0,6 мл дистиллированной воды и применяют

согласно схеме: до года – 2-3 капли (0,5-0,7 мг); 1-3 года – 3-4 капли (0,7-1,0 мг); 3-5 лет – 4-5 капель (1,0-1,2 мг); 5-7 лет – 5-6 капель (1,2-1,5 мг); 7-10 лет – 8-12 капель (2,0-3,0 мг).

Препарат для усиления иммунного барьера слизистых респираторного тракта является ИРС-19. *ИРС-19* является наиболее употребляемым препаратом последнего времени с целью коррекции местного иммунитета [104, 112, 115]. Выпускается в виде спрея для интраназального применения и содержит лизаты *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella spp.*, *Acinetobacter*, *Haemophilus influenzae*. Препарат увеличивает содержание лизоцима, стимулирует фагоцитоз, его специфическое действие связывают с увеличением синтеза секреторного IgA, препарат действует преимущественно на систему местного иммунитета верхних отделов респираторного тракта и носоглотки.

#### Показания к применению ИРС 19:

- ринит, фарингит, ларингит, тонзиллит;
- отит, синусит;
- острый и рецидивирующий бронхит;
- профилактика осложнений гриппа и других вирусных инфекций;
- стенозирующий ларинготрахеит;
- бронхиальная астма, обострения которой связаны с вирусной инфекцией;
- подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и профилактика послеоперационных осложнений.

#### Алгоритм назначения ИРС 19:

- в целях профилактики распыляют по 1 дозе препарата в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 14-30 дней;
- в острой стадии заболевания распыляют по одной дозе препарата в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции.

*Имудон* –стимулирующий защитные силы организма, действуя через систему иммунологических механизмов. Имудон оказывает специфическое и неспецифическое действие. Специфическое действие заключается в преимущественном образовании IgA и в секреции sIgA в слизистой носоглотки и в просвете верхних дыхательных путей. Неспецифическое действие имудона связывают с повышением активности фагоцитоза, осуществляемого альвеолярными макрофагами, увеличением уровня лизоцима и интерферона. Упомянутые выше процессы обеспечивают быстрый лечебный эффект имудона, а также длительное превентивное и противорецидивное его действие.

По результатам проведенного исследования сделан ряд практических выводов:

1. Курс лечения имудоном в течение 10 дней у пациентов с хроническими очагами носоглоточной инфекции, в частности с хроническим тонзиллитом, дает хороший клинико-лабораторный эффект.

2. Специфическое действие имудона связано с повышением уровня в слюне общего и особенно секреторного IgA, что свидетельствует о хорошей иммунокорректирующей его способности.

3. Препарат имеет приятный вкус и хорошо переносится пациентами; при его использовании у детей в возрасте 6-17 лет (доза – по 1 таблетке, для рассасывания, 6 раз в день) в течение 10 дней при лечении хронической носоглоточной инфекции не отмечалось никаких побочных эффектов.

Учесть разную степень активности клеток, подобрать соответствующие дозы препаратов для дифференцированной терапии – весьма трудная задача ввиду как индивидуальной реактивности, так и полиморфности патогенетических факторов, реализующих предрасположенность в патологическое состояние. Назначение иммуностимулирующей терапии без учета точек приложения препаратов и патогенетических основ заболевания может привести к активизации как супрессоров, так и хелперов, цитотоксических клеток (киллеров) и, в конечном итоге, к еще большему дисбалансу иммунной системы. При выборе схемы иммунокорректирующей

терапии в каждой конкретной клинической ситуации следует учитывать индивидуальные особенности организма ребенка после всесторонней оценки анамнеза, клинического состояния и анализа иммунологических сдвигов в его организме.

## ***6.2 Некоторые аспекты симптоматической терапии***

Повышение эффективности лечения детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями – одна из актуальных проблем в педиатрии. В настоящее время разрабатываются новые подходы к решению данной проблемы, основными направлениями которых являются [126]:

- Рациональное использование антибактериальной терапии, которое подразумевает учет многих факторов: наличие четких показаний для назначения антибактериальных препаратов, идентификация микроорганизмов с определением чувствительности микробов к препаратам (по возможности), выбор оптимальных схем лечения, разнообразные комбинации антибактериальных препаратов, определение адекватной дозы и оптимальных способов ведения препаратов и продолжительности курсов антибактериальной терапии;

- Предпочтительное использование противомикробных средств местного действия. В настоящее время существует много современных лекарственных препаратов, относящихся к группе антисептиков, которые помимо антимикробного эффекта обладают также противовоспалительными свойствами и не нарушают иммунобиологические свойства слизистых оболочек в той степени, в которой это делают антибактериальные препараты;

- К таким препаратам относится биопарокс (фюзафюнжин), выпускаемый в виде аэрозоля для орошения носоглотки, современные антисептики (октинесепт, мирамистин), оральные (для трансбуккального применения) антисептики (гексализ, фарингосепт, септолете, себидин. Лари Плюс, ларипронт, неоангин, антиангин, стрепсилс и другие). В последнее

десятилетие получили широкое применение специфические и поливалентные бактериофаги, которые параллельно с антимикробной активностью оказывают положительный эффект на состояние местного иммунитета;

- Широкое использование в клинической практике гомеопатических лекарственных средств. В настоящее время врачи различных специальностей активно используют в лечении комплексные гомеопатические препараты, которые созданы для симптоматической терапии различных патологических состояний и не требуют специальных знаний по гомеопатии.

- Преимущества использования комплексных гомеопатических средств:

1. патогенетическое действие на различные фазы воспалительных реакций, что позволяет использовать их как в качестве монотерапии при неосложненном течении респираторных заболеваний, так и в комплексном лечении в сочетании с другими лекарственными средствами;

2. возможность использования в любом возрасте, начиная с периода новорожденности;

3. отсутствие побочных эффектов;

4. возможность частого использования без опасения формирования привыкания и резистентности;

5. отсутствие алергизации организма;

6. низкая стоимость препаратов.

- Включение в схему лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей патогенетических средств, ускоряющих купирование процесса воспаления (энзимотерапия, сосудистые препараты, мукорегуляторы и др.);

- Использование физических методов воздействия на очаг воспаления. В последние годы получили широкое распространение ультразвуковая терапия, озонотерапия, магнитотерапия, различные варианты лазеролечения (внутривенное лазерное облучение крови, локальная лазеротерпия, магнитолазеротерапия). К физическим методам воздействия

можно отнести различные виды рефлексотерапевтических воздействий (иглорефлексотерапия, воздействие на биологически активные точки аппаратами).

- Применение в комплексном лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей иммуотропных препаратов.

Современным врачам стало ясно, что справиться с ростом инфекционной заболеваемости с помощью одних антибактериальных препаратов практически невозможно. Антибиотики подавляют размножение возбудителя заболевания, но конечная его элиминация из организма является результатом действия факторов иммунитета. Поэтому, на фоне подавленной иммунореактивности действие антибиотиков, а также противогрибковых, противовирусных и других химиотерапевтических средств будет неэффективным или малоэффективным. В связи с этим резко возрастает интерес врачей к препаратам, воздействующим на иммунитет [126].



**Рисунок 6.2.1 – Комплексный подход к симптоматической терапии часто и длительно болеющих детей.**

### ***6.2.1 Лечение и коррекция нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта***

Комплекс лечебных мероприятий ЧБД включает этиотропную терапию, реабилитационные мероприятия, в т.ч. коррекцию дисбиотических и обменных нарушений. Известно, что ЖКТ, в частности, кишечник является важным звеном иммунной системы организма и самым большим иммунным органом человека, где сосредоточено около 80% всех иммунокомпетентных клеток.

Программы коррекции дисбаланса микрофлоры кишечника составляются индивидуально, в т.ч. с учетом особенностей питания ребенка. В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбактериоза кишечника очень велик. Они представлены препаратами, содержащими живых, но специально обработанных представителей нормальной микрофлоры кишечника (табл. 6.1). К недостаткам пробиотиков относятся нестабильность при хранении, возможность побочных реакций, связанных с аллергическим воздействием компонентов сред наполнения. Для их приживания необходимы определенные условия (рН содержимого кишечника), которые часто отсутствуют при дисбиозе кишечника; пробиотические продукты, содержащие пробиотические культуры, обогащенные различными штаммами пробиотических микроорганизмов (лакто-, бифидобактерии).

Пробиотики должны находиться в продукте живыми в большом количестве; сохранять жизнеспособность на протяжении всего срока хранения продукта; выживать в желудочно-кишечном тракте человека; должны приносить пользу здоровью. Содержание пробиотической культуры (функциональный ингредиент) в продукте должно составлять не менее 30% суточной потребности в нем. К достоинствам пробиотиков можно отнести возможность длительного применения и восполнения физиологической потребности в биологически активных веществах. В процессе ферментации продукта происходят снижение уровня лактозы, повышение концентрации лактата и свободных аминокислот, жирных кислот, галактозы, витаминов

группы В [37].

Таблица 6.1 – Характеристика про- и пребиотиков, применяемых у детей [Горелов А.В. и др., 2005]

Препарат	Механизм действия	Схема применения
Бифидумбактерин сухой	Заместительное действие при снижении бифидобактерий	5–10 доз 2 раза в день до еды. Курс 3 нед
Лактобактерин сухой	Заместительное действие при снижении лактобактерий	3 дозы 2–3 раза в день за 40 мин до еды. Курс 3–4 нед
Нормофлорин В, нормофлорин L	Восстанавливает естественную микрофлору	Внутри за 20–30 мин до еды утром и вечером. Курс лечения 14–30 дней
Примадофиллус	Комплекс бифидо- и лактобактерий. Заместительное действие. Антагонист 25 видов	Курс лечения 1 мес. Подробнее см. инструкцию
Пробифор	Заместительное действие. Антагонистическое действие против широкого спектра условно-патогенных возбудителей	Курс лечения 10 дней. Дозы см. в инструкции по применению



Окончание таблицы 6.1

Бифиформ	Восстанавливает нормальный состав микрофлоры	<i>Курс лечения 10–14 дней. Дозы см. в инструкции по применению</i>
Бифистим	Восстанавливает состав микрофлоры	<i>По 1 пакетику 2–3 раза в день во время еды</i>
Аципол	Заместительное действие. Антагонистическое действие на условно-патогенную флору	<i>Курс лечения 10 дней. Дозы см. в инструкции по применению</i>
Кипацид	Заместительное действие при снижении лактобактерий	<i>1–2 таблетки до еды. Длительность курса 14 дней</i>
Дюфалак	Энергетический материал для роста бифидо-, лактобактерий	<i>Курс 10 дней. См. инструкцию по применению</i>
Хилак-форте	Препарат на основе лактобактерий, E. coli, стрептококков. Поддержание в кишечнике рН, необходимой для нормальной микрофлоры	<i>См. инструкцию по применению</i>

Еще одной проблемой, которую нельзя обойти вниманием, является состояние гепатобилиарной системы у ЧБД. Включение в алгоритм обязательного обследования ЧБД УЗИ органов брюшной полости выявило наличие увеличения печени почти у 90% ЧБД, аномалии желчного пузыря – у половины обследованных детей, признаки воспалительного процесса в желчных путях – у 18% [127].

В связи с этим рекомендуется включать в схемы лечения и оздоровления ЧБД так называемые гепатопротекторные препараты, которые обладают защитной функцией по отношению к печени, среди них в педиатрической практике используются препараты натурального происхождения: Хофитол, Галстена и т.п.

При наличии признаков нестабильного состояния поджелудочной железы, выявляемых с помощью копрограммы (демонстрирующей признаки

секреторных нарушений на разных уровнях ЖКТ), УЗИ диагностикой, не должны оставаться без внимания, в то время как достаточно нескольких коротких курсов поддерживающей ферментной терапии и коррекции диеты.

Энтеросгель, уникальный энтеросорбент, селективно выводящий из организма токсины, аллергены и другие не нужные вещества и сохраняющий в целости витамины и минералы, а также нормальную микрофлору человека, о чем было сказано ранее, независимо от того, есть у ребенка признаки дисбактериоза или нет, рекомендуется в комплексе терапевтических мероприятий при ОРВИ у ЧБД с целью более быстрой детоксикации и, соответственно, ускорения процесса выздоровления.

### ***6.2.2 Коррекция дисбаланса нервной системы у ЧБД***

Как выяснилось в процессе обследования ЧБД, большая часть таких детей страдает дисбалансом нервной системы по разным причинам. При частой заболеваемости ребенка создается также неблагоприятная психологическая обстановка в семье, атмосфера всеобщей раздраженности, что, в свою очередь, негативно сказывается на поведении и настроении ребенка. Кроме того, у многих ЧБД в анамнезе есть указание на родовую травму либо внутриутробно перенесенную гипоксию. Следствиями перечисленного всегда являются те или иные симптомы дисфункции нервной системы.

Как правило, неврологические нарушения у ЧБД характеризуются гиперактивностью, нарушением внимания, демонстративностью поведения вплоть до истерии, импульсивностью, плаксивостью, капризностью и т.д. Разбалансировка поведения характерна и при поступлении ребенка в детский коллектив впервые или после длительного перерыва, например, после болезни.

Именно поэтому корректировке неврологических нарушений у ЧБД придается особое значение. Стоит заметить, что традиционно назначаемые седативные препараты далеко не всегда показаны детям с гиперактивностью и дефицитом внимания, т.к. они угнетающе воздействуют на функции нервной

системы. Тенотен детский нормализует нарушенные процессы возбуждения и торможения, способствует лучшей адаптации, помогая детской психике устоять перед психоэмоциональными нагрузками и стрессами. Тенотен детский разрешен к применению у детей от 3 лет длительными курсами: 1,5-3 месяца.

Важными аспектами являются также нормализация режима дня часто болеющего ребенка, строгое дозирование и разумное чередование физических и умственных нагрузок, достаточное пребывание на свежем воздухе, полноценный сон, рациональное сбалансированное питание, закаливающие процедуры. Именно из этих составляющих складывается система оздоровления ЧБД.

### ***6.2.3 Лечение хронических очагов инфекции ЛОР-органов***

При лечении (реабилитации) больных с хроническими процессами в околоносовых пазухах широкое применение нашел комбинированный растительный препарат – Синупрет. В соответствии с терапевтическими задачами при лечении синуситов, такими, как сохранение или восстановление вентиляции и оттока из параназальных пазух, Синупрет обладает выраженным секретолитическим и противовоспалительным действием. Помимо этого, данный фитопрепарат проявляет также противовирусное и иммуномодулирующее свойства. Способ применения : детям от 2 до 6 лет – внутрь по 15 капель 3 раза в день; детям старше 6 лет – по 25 капель или по 1 драже 3 раза в день. Курс – 7-14 дней.

#### *Местное лечение:*

1. Промывание лакун небных миндалин и полоскание глотки ионным медно–серебряным раствором, приготовляемым с помощью ионатора «РЕМ–1», физиологическим раствором или с использованием антисептиков (октенисепт, эктерицид, хлоргексидин, мирамистин). Курс – 10–15 сеансов. Следует подчеркнуть, что ежедневный туалет полости рта и глотки утром и вечером с использованием медно–серебряного водного раствора является и

профилактикой обострений заболеваний глотки и полости рта.

2. Эффективным приемом является промывание лакун миндалин с последующим закладыванием биостимулирующих паст. Промывание лакун предпочтительней проводить растворами эктерицида или микроцида (7-10 сеансов). Затем в лакуны закладываются пасты, содержащие антибактериальный, биостимулирующий компоненты. Примерный состав пасты: бактрим, мед, прополис (в равных частях), всего 5-7 сеансов. При наличии аллергии на продукты пчеловодства - мед и прополис следует исключить! Эффективным при хроническом тонзиллите также является орошение миндалин 0,05% раствором декариса (при декомпенсированной форме, курс – 5-7 дней), промывание лакун 1% раствором метилурацила (10 процедур), раствором хлорофиллипта, лечение интерфероном в виде смазывания миндалин мазью (100 ед. интерферона на 1,0 гр. безводного ланолина) 1 раз в сутки в течение 6 дней. Необходимо при этом до промывания специальным отсосом удалять содержимое лакун [112].

3. Оросептики в виде сосательных таблеток: гексализ, лариплюс, ларипронт, септолете, неоангин.

4. Местные иммуномодуляторы: ИРС–19, имудон и др.

5. Лечение аппаратом «Тонзилор», который сочетает ультразвуковое воздействие на ткань миндалин, аспирацию патологического содержимого из лакун и карманов миндалин и орошение антисептическим раствором. Курс – 5 сеансов, по 1 сеансу через день.

6. Другая физиотерапия на область регионарных лимфоузлов: лазеротерапия, магнитотерапия, ФЭФ.

7. Санация полости рта. При хроническом тонзиллите большое значение имеет соблюдение общих правил личной гигиены – полоскание полости рта после приема пищи, а также специальные дыхательные упражнения в позе «собаки», что способствует дренированию лакун миндалин. В плане оздоровления ЧБД необходимо иметь в виду обязательную санацию зубов.

8. Санация полости носа и околоносовых пазух.

Практика реабилитации детей с хроническим тонзиллитом показала высокую эффективность сочетания промывания миндалин (см. выше) и УФО (наружно) или на миндалины (по 1-2 мин). Традиционная УВЧ- и СВЧ-терапия улучшает кровоток и лимфообращение в миндалинах, а ультразвук оказывает микромассирующий и тепловой эффект, стимулирует метаболизм и иммунобиологическую реактивность миндалин, уменьшает их размеры. При хроническом тонзиллите очень полезным является использование гелий-неонового лазера с длиной волны 0,63 мкм в противовоспалительных дозах – по 4 мин на каждую миндалину, ежедневно, на курс 10 процедур. Доказано, что при использовании лазера имеет место биостимулирующее, анальгезирующее и противовоспалительное действие. При этом меняется обсемененность небных миндалин – патогены заменяются сапрофитной флорой, улучшается иммуногомеостаз в миндалинах [112].

В комплексной терапии детей с хроническим тонзиллитом важное место занимает фитотерапия, в частности – использование препарата «Тонзилгон Н». Активные компоненты ромашки, алтея и хвоща, входящие в данный комбинированный препарат растительного происхождения, стимулируют защитные механизмы организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов. Экстракты этих растений усиливают также внутриклеточное разрушение поглощенных микробов вследствие повышенного образования бактерицидных кислородных метаболитов. Полисахариды, эфирные масла и флавоноиды ромашки, алтея и одуванчика оказывают противовоспалительное действие и уменьшают отек слизистой дыхательных путей. Присутствие коры дуба, богатой танинами, реализует антивирусную активность препарата, в том числе против вируса гриппа. Алгоритм использования препарата:

- грудным и детям до 5 лет – по одной капле на 1 кг веса 5-6 раз в сутки,
- детям от 5 до 10 лет – 15 капель 5-6 раз в день,
- детям от 10 до 16 лет – 20 капель или 1 драже 5-6 раз в день.

После исчезновения острых проявлений заболевания кратность приема «Тонзилгон Н» сокращается до 3 раз в сутки (при этом однократная доза препарата остается прежней). Длительность базисной терапии – 4-6 недель. Возможна и целесообразна комбинация с антибактериальными средствами.

Необходимо помнить, что при проведении местного консервативного лечения могут возникать такие осложнения, как фарингит, аллергические реакции, микротравмы небных миндалин. В периоде вне обострения отношение к антибиотикотерапии хронического тонзиллита однозначно отрицательное, так как, с одной стороны, антибиотики сами по себе усиливают иммуносупрессию, а с другой стороны, нарушают флору в полости рта и желудочно–кишечного тракта, и развивается порочный круг [112].

Критерии эффективного лечения хронического тонзиллита: исчезновение гноя и патологического содержимого в небных миндалинах, уменьшение гиперемии и инфильтрации небных дужек и небных миндалин, уменьшение увеличенных регионарных лимфоузлов. Курсы лечения следует проводить по возможности 3 раза в год, особенно в период межсезонья. Однако если у больного с простой формой хронического тонзиллита или ТАФ I возникает рецидив даже после первого курса лечения и в небных миндалинах сохраняется гной, образование казеозных масс, то пациента следует ориентировать и готовить на тонзиллэктомию [113].

Как оценить эффективность проводимой иммуномодуляции? Некоторыми авторами предлагается следующий подход [126]:

**Эффект лечения предлагается оценивать если:**

I. Удовлетворительный эффект.

- количество рецидивов инфекций дыхательных путей прежнее, что и до лечения, но более легкая форма течения заболевания (катаральный ринит, ринофарингит);
- сокращение продолжительности заболевания (на 30% и более);
- отсутствие осложнений, требующих назначения местной или системной антибактериальной терапии;

- отсутствие ухудшения течения фонового заболевания;
- отсутствие обострений хронических инфекционно-воспалительных очагов.

#### II. Хороший эффект:

- инфекции верхних дыхательных путей регистрировались реже (в 1,5 раза и более);
- сокращение продолжительности заболевания на 50% и более;
- отсутствие ухудшения течения фоновых заболеваний и обострений очагов хронических инфекций.

#### III. Очень хороший эффект:

- За период наблюдения (6-12 месяцев) не было зарегистрировано инфекций дыхательных путей.

#### IV. Неудовлетворительный эффект:

- динамики анализируемых показателей до и после лечения нет.

### **Заключение**

Выявленные нарушения иммунного статуса у ЧДБ детей, сопровождаемые вирусно-бактериальными инфекциями, в совокупности указывают на наличие у них различных форм и вариантов иммунодефицитной болезни. Причиной последней могут быть как первичные иммунодефициты отдельных факторов, молекул, рецепторов системы иммунитета, так и вторичные, возникшие в связи с искусственным вскармливанием и неблагоприятным воздействием факторов внешней среды. Разнообразие дефектов системы иммунитета у ЧДБ детей требует новых исследований их природы и дополнительной иммунокоррекции.

## 7. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гофман, В.Р. Состояние иммунной системы при хронических и острых заболеваниях ЛОР-органов / В.Р. Гофман, В.С. Смирнов // Иммунодефицитные состояния / В.Р. Гофман, В.С. Смирнов; под ред. И.С. Фрейдлин, В.С. Смирнов. – СПб.: Наука, 2000. – С. 163–187.

2. Камашева, Г.Т. Клинико–иммунологическая характеристика часто болеющих детей г.Семей: автореф. дис. ...кандид. мед. наук: 14.00.09/ Г.Т. Камашева; Государственный медицинский университет г.Семей – Р.Казахстан, 2009. – 22 с.

3. Коровина, Н.А. Современные возможности эффективной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в программах оздоровления часто болеющих детей / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.В. Леписева // Детские инфекции – 2011.– № 1.– С. 56–59.

4. Новиков, Д.К. Диагностика иммунопатологии, оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // Клиническая иммунопатология. Руководство / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков; по ред. Н.П. Базеко, Б.И. Чернин. – М.: Мед. лит., 2009. – Гл. 8. – С. 98–126.

5. Bartlett, J.G. Management of respiratory tract infections – 3rd ed. / J.G. Barlett. – Philadelphia, 2001. – P. 178–182.

6. Таточенко, В.К. Острые респираторные заболевания у детей – антибиотики или иммуностимуляция / В.К. Таточенко // Мед. панорама. – 2004. – № 2. – С. 46–49.

7. Ярцев, М.Н. Иммунная недостаточность и часто болеющие дети / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Педиатрия (приложение к журналу Consilium Medicum). – 2006. – № 1. – С. 13–18.

8. Маркова, Т.П. Длительно и часто болеющие дети / Т.П. Маркова, Д.Г. Чувилов // Ремедиум.– 2006. – № 6.– С. 26–28.

9. Таточенко, В.К. Практическая пульмонология детского возраста: Справочник / В.К. Таточенко с соавт. – М.: Медицина, 2006. – 250 с.



10. Aghamohammadi, A. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections / A. Aghamohammadiz, M. Moin, A. Karimi // *Am J Otolaryngol.* – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 385–392.
11. C4A deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections / L. Kainulainen [et al.] // *Hum Immunol.* – 2012. – № 26. – P. 76–92.
12. Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation / S. Urschel [et al.] // *J. Pediatr.* – 2009 – Vol. 154, № 6. – P. 888–894.
13. Lerou, P.N. Lower respiratory tract infections in children / P.N. Lerou // *Curr. Opin Pediatr.* – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 200–206.
14. Alonso, J.M. Immunity and pathophysiology of respiratory tract infections / J.M. Alonso // *Med Mal Infect.* – 2008. – Vol. 38, № 8. – P. 433–437.
15. Хаитов, Р.М. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии./ Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // *Иммунология.* – 2001. – № 4. – С. 4–6.
16. Новиков, Д.К. Характеристика связывания липополисахаридов бактерий лимфоцитами для оценки иммунного статуса / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // *Клиническая иммунопатология. Руководство* / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков; по ред. Н.П. Базеко, Б.И. Чернин. – М., 2009. – С. 108–109.
17. Хаитов, Р.М. Физиология иммунитета: Обзор литературы / Р.М. Хаитов // *Аллергия, астма и клинич.* – *Иммунология.* – 2000. – № 2. – С. 3–16.
18. Ярилин, А.А. Симбиотические взаимодействия клеток иммунной системы / А.А. Ярилин // *Иммунология.* – 2001. – №4. – С. 16–20.
19. De Vries, E. Flow cytometric immunophenotyping in the diagnosis and follow-up of immunodeficient children / E. De Vries, J.G. Noordzij, T.W. Kuijpers // *Eur J Pediatr.* – 2001. – Vol. 160, № 10. – P. 583–591.
20. Хаитов, Р.М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* – 2000. – № 1. – С. 9–16.

21. Kurugol, Z. Effect of zinc sulfate on common cold in children: randomized, double blind study / Z. Kurugol, N. Bayram, T. Atik // *Pediatr.Int.* – 2007. – Vol. 49, № 6. – P. 842–847.
22. Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature / S.B. Hoeks [et al.] // *Ned Tijdschr Geneesk.* – 2008. – Vol. 152, № 5. – P. 261–268.
23. Sublingual immunotherapy provides an early increase of interferon–gamma production / G. Ciprandi [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2008. – Vol. 22, №3. – P. 169–173.
24. Bossuyt, X. Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections / X. Bossuyt, L. Moens, E. Van Hoe y veld // *Clinical Chemistry.* – 2007. – №5. – P. 124–130.
25. Gaudelus infections respiratoeris recidivantes: quell bilan, quels traitements? / R. Cohen [et al.] // *Archives de pediatrie.* – 2005. –№ 12. – P. 183–190.
26. Kvaerner, K.J. Upper respiratory morbidity in preschool children: a cross-sectional study / K.J. Kvaerner, P. Nafstad, J. J. Jakkola // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2000. – Vol. 126, № 10. – P. 1201–1206.
27. Bellanti, J. A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients / J. Bellanti // *Drugs.* – 1997. – Vol. 54, № 1. – P.1–4.
28. Podsiadłowicz–Borzecka, M. Reasons for recurrent respiratory tract inflammations in children / M. Podsiadłowicz–Borzecka, A. Sobocińska , I. Stelmach // *Wiad Lek.* – 2006. – Vol. 59, № 1–2. – P. 97–104.
29. Ribosome–component immune modulation of respiratory tract infections in children / A. Fiocchi [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2009. – Vol. 30, № 1. – P. 21–31.
30. Василевский, И.В. Санаторно–курортное лечение детей Республики Беларусь: достижения, проблемы, перспективы / И.В. Василевский, Л.И. Матуш, Л.Н. Ломать // *Здравоохранение.* – 2002. – № 5. – С. 15–17.

31. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий [и др.] – Нижний Новгород, 2003. – 178 с.
32. Чернышева, В.Н. Поликлиническая педиатрия: Учебн.пособие для вузов / В.Н. Чернышева. – М., 2004. – 335 с.
33. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age / K. Revai [et al.] / Pediatrics. – 2007. – Vol. 119, № 6. – P. 1408–1412.
34. Rasa, M. Frequency of otitis media with effusion, in recurrent upper respiratory tract infection in children / M. Rasa, J. Jalil, T. Ghafoor // J. Coll. Physicians Surg Pak. – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 226–229.
35. Recurrent respiratory tract infections and otitis in children / P. Reinert [et al.] // Rev. Prat. – 2007. – Vol. 57, № 16. – P. 1767–1773.
36. Электронный ресурс: [www.mc21.ru/page.php?id=1275](http://www.mc21.ru/page.php?id=1275). / Часто болеющие дети. – Дата доступа 25.11.2008 г.
37. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов; под ред. М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М.: Гэотар–Медиа, 2009. – 349 с.
38. Балмасова, И.П. Ринология – взгляд с позиции иммунолога / И.П. Балмасова, А.В.Жестков, Ю.С.Лебедин // Рос. Ринология. – 2000. – № 1. – С. 33 – 36.
39. Булкина, О.З. Клинико-иммунологическая характеристика больных с круглогодичным аллергическим ринитом с очагами хронической инфекции рото- и носоглотки / О.З. Булкина, Т.П. Маркова // Иммунология: – 2007. – № 1. – С. 46–49.
40. Нестерова, И.В. Проблемы лечения вирусно–бактериальных респираторных инфекций у «часто и длительно болеющих» иммунокомпromетированных детей / И.В. Нестерова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 11–17.

41. Полякова, Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика / Т.С. Полякова, Е.П. Полякова // Росс. мед. журнал. – 2004. – Том 12, № 2. – С. 65–69.
42. Самсыгина, Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии / Г.А. Самсыгина // Consilium medicum, приложение Педиатрия. – 2004. – № 2. – С. 3–10.
43. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий [и др.] – Нижний Новгород, 2003. – 178 с.
44. A preventive measure for otitis media in children with upper respiratory tract infections / R. Mora [et al.] // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2002. – Vol. 63, № 2. – P. 111–118.
45. Faden, H. The microbiologic and immunologic basis for recurrent otitis media in children / H. Faden // Eur J Pediatr. – 2001. – Vol. 160, №7. – P. 407–413.
46. Стефани, Д.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
47. Гудима, И.А. Вирусно–бактериально–грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей / И.А. Гудима, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
48. Aleszczyk, J. Connection between changing the vitamin and immune status and the character of the throat microflora in patients with chronic tonsillitis / J. Aleszczyk // Otolaryngol Pol. – 2003. – Vol. 57, № 2. – P. 221–224.
49. Учайкин, В.Ф. Особенности лечения и профилактики у детей с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта / В.Ф. Учайкин // Педиатрия. – 2009. – Том 1, № 87. – С. 134–136.
50. De Martino, M. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? / M. De Martino, S. Ballotti // Pediatr Allergy Immunol. – 2007. – № 18. – P. 8–13.

51. Becker, Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers – a review and hypothesis / Y. Becker // *Virus Genes.* – 2004. – Vol. 28, № 1. – P. 5–18.

52. Суковатых, Т.Н. Состояние системы иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями, проживающих в зонах с различной степенью загрязненности территорий радионуклидами / Т.Н. Суковатых, Л.И. Матуш, Л.Г. Борткевич // *Медицина.* – 2001. – №1. – С. 30–32.

53. Титов, Л.П. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей аллергической патологией / Л.П. Титов // *Иммунология.* – 2000. – № 3. – С. 29–33.

54. Хаитов, К.Н. Клинико–иммунологическая характеристика и иммунокорректирующая терапия детей больных атопическим дерматитом: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.11 / К.Н. Хаитов; 1–й Ташк. гос. мед. ин-т. – Ташкент, 2001. – 16 с.

55. Кокорева, С.П. Факторы, способствующие формированию контингента часто болеющих детей / С.П. Кокорева, Н.Т. Куприна, Т.А. Зинченко // *Врач:–ежемесячный научно–практический и публицистический журнал.* – 2008. – №2. – С. 33–34.

56. Ciprandi, G. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children / G. Ciprandi, M.A. Tosca, L. Fasce // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2006. – № 17. – P. 389–391.

57. Выхристюк, О.Ф. Часто болеющие дети и методы их защиты / О.Ф. Выхристюк, О.В. Мелентьева, И.В. Степанова // *Мед. помощь.* – 2004. – № 5. – С. 24–26.

58. Громова, О.А. Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка с экстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей / О.А. Громова, Р.Р. Шиляев, И.Ю. Торшин // *Педиатрическая фармакология.* – 2009. –Том 6, № 1. – С. 37–42.

59. Доровская, Н.Л. Система реабилитации детей дошкольного возраста с частыми повторными заболеваниями органов дыхания в организованных коллективах на основе коррекции иммунных и метаболических нарушений: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09 / Н.Л. Доровская; ГОУ ВПО ЯГМА Росздрава – М, 2007. – 28 с.

60. Горелов, А.В. Actimel® и естественная защитная система организма / А.В.Горелов // Русский медицинский журнал. – 2003. – Том 11; № 3. – С. 59–67.

61. Гурманчук, И.Е. Иммунокоррекция и иммунореабилитация первичных и вторичных иммунодефицитных состояний у детей препаратами тимуса, неспецифическими тимомиметиками и антиоксидантами: сборник / И.Е. Гурманчук, Л.П. Титов, Г.Д. Харитоник // Инфекция и иммунитет. – Сб. статей. – Минск. – 2001. – С. 172–188.

62. Епифанов, В.А. Медицинская реабилитация: руководство для врачей / В.А. Епифанов. – М., 2005. – 328 с.

63. Полякова, Т.С. Хронический тонзиллит: диагностика, лечение, профилактика / Т.С. Полякова, Е.П. Полякова // Росс. мед. журнал. – 2004. – Том 12, № 2. – С. 65–69.

64. Щеплягина, Л.А. Возрастные особенности иммунитета у детей / Л.А. Щеплягина, И.В. Круглова // Росс. мед. журнал. – 2009. – Том 17, № 25. – С. 65–69.

65. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М., Мир, 2000. – 581 с.

66. Руководство по клинической иммунологии, аллергологии, иммуногенетике и иммунофармакологии / А.А. Михайленко [и др.]. – М., 2005. – Том 1. – 512 с.

67. Jakubczak, B. The activity of granulocytes in children with recurrent infections of respiratory tract / B. Jakubczak, U. Demkow, M. Wasik / *Pneumonol Alergol Pol.* – 2005. – Vol. 73, № 2. – P. 160–166.

68. Don, M. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood / M. Don // *Pediatr. Int.* – 2007. – №49. – P. 40–47.

69. Arnaout, M.A. Leukocyte adhesion molecules deficiency: its structural basis, pathophysiology and implications for modulating the inflammatory response / M.A. Arnaout // *Immunol Rev.* – 1990. – № 114. – P.145–180.

70. Сывороточное содержание растворимых антигенов адгезии и молекул гистосовместимости у детей с бронхиальной астмой / А.В. Максимова [и др.] // *Аллергология.* – 2005. – №4. – С. 30–34.

71. CD11b/CD18 acts in concert with CD14 and Toll-like receptor (TLR) 4 to elicit full lipopolysaccharide and taxol-inducible gene expression / P.Y. Perera [et al.] // *J Immunol.* – 2001. – Vol. 166, № 1. – P. 574–581.

72. Elevation of serum soluble E-selection and VCAM-1 in sever asthma / A. Hamzaoui [et al.] // *Mediat.Inflamm.* – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 339–342.

73. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease /A. Mazzone [et al.] // *Circulation.* – 1993. – Vol. 88, № 2. – P. 358–363.

74. Заплатников, А.Л. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина // *Вопросы практической педиатрии.* – 2008. – Том 3, № 5. – С. 103–109.

75. Lymphocyte subsets in patients with recurrent upper airway infections / I. Bajoriūniene [et al.] // *Medicina (Kaunas).* – 2005. – Vol. 41, № 3. – P. 203–207.

76. Kendirli, T. Peripheral blood lymphocyte subsets in children with frequent upper respiratory tract infections / T. Kendirli, A. Ikinçioğullari, F. Doğu // *Turk J. Pediatr.* – 2008. – Vol. 50, № 1. – P. 63–66.

77. Чередеев, А.Н. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий / А.Н. Чередеев, Н.К. Горлина, И.Г. Козлов // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 1999. – №6. – С. 25–32.

78. CD8+CD28- T suppressor cells and the induction of antigen-specific, antigen-presenting cell-mediated suppression of Th reactivity / R. Cortesini [et al.] // *Immunol Rev.* – 2001. – №182. – P. 201–206.

79. Джураева, З.Я. Особенности иммунной системы у часто и длительно болеющих детей / З.Я. Джураева // Аллергология и иммунология. – 2008. – Том 9, № 1. – С. 132–134.
80. Towns, S. Assessment of the child with recurrent respiratory infections / S. Towns, M. Wong // Aust. Fam. Physician. – 2000. – Vol. 29, № 8. – P. 741–746.
81. Xu, Y. The role of CD40–CD154 interaction in cell immunoregulation / Y. Xu, G. Song // J Biomed Sci. – 2004. – Vol. 11, № 4. – P. 426–438.
82. Ярилин, А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1996. – № 1. – С. 10–23.
83. Барышников, А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин – М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 320 с.
84. Бопчук, С.Б. FAS–рецептор и его роль при atopических заболеваниях / С.Б. Бопчук, И.Г. Мустафин // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 24–28.
85. Караулов, А.В. Исследование изменений апоптоза лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови у пациентов с хроническим обструктивным бронхитом на фоне комплексной терапии с включением полиоксидония / А.В. Караулов, Н.Е. Самойлова, Д.В. Кокушков // Иммунология. – 2007. – № 2. – С. 93–95.
86. Порядин, Г.В. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дисрегуляции иммунной системы при воспалении / Г.В. Порядин, Ж.В. Салмаси, А.Н. Казимирский // Патологич. физиология и эксперимент. терапия. – 2006. – № 1. – С. 2–7.
87. Mac Closkey, T.V. Use of flow cytometric assay to quantitate apoptosis in human lymphocytes / T.V. Mac Closkey, N. Oyaizi, M. Caronezi // Clin.Immunol. Immunopathol. – 2004. – Vol. 71. – P. 14–18.
88. Hamzaoui, A. Lymphocytes apoptosis in patient with acute exacerbation of asthma / A. Hamzaoui, K. Hamzaoui, H. Salah // Madiet.Inflamm. – 2000. – Vol. 47, № 4. – P. 134–137.



89. Калимуллина, З.Х. Эффективность иммунокорректирующей терапии при осложнённых формах хронического риносинусита / З.Х. Калимулина // Медицинская иммунология. – 2004. – № 3–5. – С. 449.
90. Increased production of TGF-beta and apoptosis of T-lymphocytes isolated from peripheral blood in COPD / S.J. Hodge [et al.] // Am.J.Physiol.lung Cell.Mol.Physiol. – 2003. – Vol. 285, № 2. – P. L492–L499.
91. Особенности иммунного статуса часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой / Котлуков В.К. [и др.] // Педиатрия.– 2007. – Том 4, № 86.– С. 25–29.
92. Bendelja, K. Decreased Toll-like receptor 8 expression and lower TNF- $\alpha$  synthesis in infants with acute RSV infection / K. Bendelja, V. Vojvoda, N. Aberle // Respir Res. – 2010. – № 14. – P. 143.
93. Ingalls, R.R. Differential roles of TLR2 and TLR4 in the host response to Gram-negative bacteria: lessons from a lipopolysaccharide – deficient mutant of Neisseria meningitidis / R.R. Ingalls, E. Lien, D.T. Golenbock // J Endotoxin Res. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 411–415.
94. Rabin, R.L. Lipopolysaccharide and peptidoglycan share binding sites on human peripheral blood monocytes / R.L. Rabin, M.M. Bieber, N.T. Teng // J. Infect. Dis. – 1993. – № 168. – P. 135–142.
95. Leukocyte-cell adhesion: a molecular process fundamental in leukocyte physiology / M. Patarroyo [et al.] // Immunol Rev. – 1990. – Vol.114. – P. 67–108.
96. Lipopolysaccharide recognition, CD14, and lipopolysaccharide receptors / R.R. Ingalls [et al.] // Infect Dis Clin North Am. – 1999. – Vol. 13, № 2. – P. 341–353.
97. Qing, G. Lipopolysaccharide Binding proteins on polymorphonuclear leukocytes comparison of adult and neonatal cells / G. Qing, S. Howlett, R. Bortolussi // Infect. Immune. – 1996. – Vol. 64, № 11. – P. 4638–4642.
98. Polybacterial immunomodulator Respivax restores the inductive function of innate immunity in patients with recurrent respiratory infections / M. Nikolova [et al.] // Int. Immunopharmacol. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. 425–432.

99. Рачинский, С.В. Место хронической пневмонии и хронического бронхита в бронхолегочной патологии у детей / С.В. Рачинский, В.К. Таточенко, И.К. Волков // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 58–62.

100. Akikusa, J.D. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization / J.D. Akikusa, A.S. Kemps // J. Paediatr. Child Health. – 2001. – Vol. 37, № 4. – P. 382.

101. Daele, J. Humoral immunodeficiency in recurrent upper respiratory tract infections. Some basic, clinical and therapeutic features / J. Daele, A.F. Zicot // Acta Otorhinolaryngol. Belg. – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 373.

102. Третьякова, Н.Н. Клинико–патогенетическая характеристика частых респираторных заболеваний у детей из группы часто и длительно болеющих: автореф. дис. ... кандид. мед. наук: 14.00.09 / Н.Н. Третьякова; ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". – Хабаровск, 2010. – 25 с.

103. Aghamohammadi, A. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections / A. Aghamohammadiz, M. Moin, A. Karimi // Am J Otolaryngol. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 385–392.

104. Леонова, М.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей / М.В. Леонова, О.В. Ефременкова // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 1–3.

105. Иммунологические и социальные аспекты длительно и часто болеющих детей / А.А. Михайленко [и др.] / Signatura СПб. – 2006.– № 1. – С. 21–27.

106. Иванов, В.А. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления / В.А. Иванов, Н.В. Шарапов, А.Л. Заплатников // РМЖ. – 2007. – Том 302, № 21. – С. 1559–1564.

107. Торшхоева, Р.М. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций / Р.М. Торшхоева, В.В. Ботвиньева, Т.Г. Таги–заде // Пед. фармакология. – 2006. – № 1. – С. 116–119.

108. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial / S.P. Luby [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366, № 9481. – P. 225–233.

109. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children / G. Caramia [et al.] // *Arzneim. Forsch.* – 1994. – Vol. 44. – P. 1480–1484.

110. Luby, S.P. Associations among handwashing indicators, wealth, and symptoms of childhood respiratory illness in urban Bangladesh / S.P. Luby, A.K. Haider // *Trop. Med. and Internet. Health.* – 2008. – Режим доступа: <http://repository.searo.who.int/handle/123456789/5192>. – Дата доступа: 20.10.2009.

111. Meadows, E.A systematic review of the effectiveness of antimicrobial rinse – free hand sanitizers for prevention of illness–related absenteeism in elementary school children / E. Meadows, N. he Saux // *BMC Public Health.* –2004. – Vol. 4, № 50. – P. 1471–2458.

112. Василевский, И.В. Часто болеющие дети: практические подходы к иммунокорректирующей терапии / И.В. Василевский // *Медицина* – 2008. – № 2. – С. 93–99.

113. Минимальные стандарты санаторно–курортного лечения больных по профилям заболеваний: утв. МЗ РБ 26.11.2006. – Минск. – 2012. – 26 с.

114. Зайцева, О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения / О.В. Зайцева // *Consilium Medicum.* – 2004. – № 3. – С. 3–7.

115. Бережной, В.В. Иммунокоррекция в педиатрии / В.В. Бережной // *Здоров'я України.* – 2004. – № 23–24. – С.108 – 109.

116. Jacobs, R. F. Judicious use of antibiotics for common pediatric respiratory infections / R.F. Jacobs // *Pediatr Infect Dis J.* – 2000. – Vol.19, № 9. – P. 938–943.

117. Деркач, Ю.Н. Профилактика заболеваний органов дыхания у часто и длительно болеющих детей / Ю.Н. Деркач // *Проблемы современной медицины и фармации: Тез. докл. 53 науч. сессии ин–та.*– Витебск, 1998. – № 2. – С. 143.

118. Малашенкова, И.К. К вопросу о значении индивидуального подбора иммунокорректоров / И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, А.А. Левко // Фарматека. – 2004. – № 12. – С. 26–33.
119. Таточенко, В.К. Рациональная терапия ОРЗ / В.К. Таточенко // Лечащий врач. – 2011. – № 8. – С.52–56.
120. Demoly, P. Information and consent forms for sublingual immunotherapy / P. Demoly, C. Andre // Clin Allergy Immunol. – 2008. – № 21. – P. 527–534.
121. Белопольский, Ю.А. Педиатрия: Новейший справочник / Ю.А. Белопольский, В.Б. Оленич – М., 2009. – 512 с.
122. Макарова, З.С. Эффективность применения мази виферон при реабилитации часто болеющих детей / З.С. Макарова, В.А. Доскин, В.В. Малиновская // Лечащий врач. – 2006. – № 1.– С.86–87.
123. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / под общей редакцией А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Том 1, «Пульмонология» – М., 2002. – 512 с.
124. Щеплягина Л.А., Круглова И.В., Денисов А.К., Чернов В.М. ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава», Ассоциация АПФ, Москва, 2007г
125. Кирюхин, А.В. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция ликолипидом / А.В. Кирюхин // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 5. – С. 27–29.
126. Кашуба, Э.А. Рецидивирующие заболевания верхних дыхательных путей: новые подходы к лечению / Э.А. Кашуба, Е.В. Карабинская, Е.В. Чебышева, и др. // Науч.вестн.Тюменской мед.академии. – 2002. – № 3. – С. 57–63.
127. Мамаева М.А. Часто болеющие дети: программа обследования, лечения и оздоровления (методическое пособие для врачей-педиатров). – СПб: Издательский Дом СТЕЛЛА, 2011. – 60 с.