УДК 616.211-002+616.22-002+616.23
DOI: 10.56871/CmN-W.2024.36.12.002

# РЕКУРРЕНТНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

**© Вера Людвиговна Грицинская**

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

**Контактная информация:**
Вера Людвиговна Грицинская — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, научно-исследовательский центр; профессор кафедры общей медицинской практики.
E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674 SPIN: 7966-9470

***Для цитирования:*** Грицинская В.Л. Рекуррентные респираторные инфекции у детей // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 19–29. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002

**Поступила: 22.11.2023** **Одобрена: 20.12.2023** **Принята к печати: 25.01.2024**

**Резюме**. В лекции представлены анатомо-физиологические предпосылки возникновения, этиопатогенетические механизмы и медико-социальные факторы риска формирования рекуррентной респираторной патологии у детей разного возраста. Описаны возможности профилактики хронических заболеваний и реабилитационных мероприятий у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

**Ключевые слова***: дети; острые респираторные инфекции; рекуррентные респираторные инфекции; факторы риска.*

# RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

**© Vera L. Gritsinskaya**

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

**Contact information:**
Vera L. Gritsinskaya — Doctor of Medical Sciences, Leading researcher of the laboratory of medical and social problems in Pediatrics, research center; Professor of the department of general medical training.
E-mail: tryfive@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-8290-8674 SPIN: 7966-9470

***For citation:*** Gritsinskaya VL. Recurrent respiratory infections in children. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):19-29. DOI: https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002

**Received: 22.11.2023** **Revised: 20.12.2023** **Accepted: 25.01.2024**

**Abstract**. The lecture presents the anatomical and physiological prerequisites for the occurrence, etiopathogenetic mechanisms and medical and social risk factors for the formation of recurrent respiratory pathology in children of different ages. The possibilities for the prevention of chronic diseases and rehabilitation measures in children with recurrent respiratory infections are described.

**Key words***: children; acute respiratory infections; recurrent respiratory infections; risk factors.*

## ВВЕДЕНИЕ

Повсеместное распространение острых респираторных инфекций (ОРИ) является актуальной как медицинской, так и социально-экономической проблемой. Интерес медицинской науки к ОРИ обусловлен высоким уровнем заболеваемости и риском осложненного течения; широким вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, а также наиболее существенным экономическим ущербом в структуре всей инфекционной патологии [1, 2]. Особого внимания заслуживают рецидивирующие ОРИ у детей, поскольку создают выраженный дискомфорт для семей пациентов и ставят серьезные задачи перед лечащими врачами. Целесообразность выделения детей, часто болеющих ОРИ, в отдельную группу диспансерного наблюдения предполагала разработку комплекса оздоровительных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости [3]. Однако разработанные программы реабилитации не показали ожидаемого результата. Проведенный анализ показал, что причина недостаточной эффективности оздоровления детей с повторными ОРИ часто связана с отсутствием индивидуального подхода к выбору лечебно-профилактических мероприятий [4].

 ISSN 2221-2582

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ И ТЕРМИНОЛОГИЯ

Острые респираторные инфекции — заболевания, проявляющиеся катаральным воспалением верхних дыхательных путей и протекающие с лихорадкой, насморком, кашлем, болью в горле, нарушением общего состояния разной степени выраженности. В большинстве случаев ОРИ — саморазрешающиеся заболевания, которые заканчиваются полным выздоровлением пациента [1].

Часто болеющие дети (ЧБД) — группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым инфекциям верхних и нижних дыхательных путей вследствие транзиторных, корригируемых отклонений в защитных системах организма и не имеющих стойких органических нарушений в них [3].

В 1986 г. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов [5] предложили относить пациентов в группу ЧБД при наличии следующих критериев:

| Возраст | Число эпизодов ОРИ в течение года |
|---|---|
| Дети первого года жизни | 4 и более раз |
| Дети в возрасте от 1 года до 3 лет | 6 и более раз |
| Дети в возрасте от 4 до 5 лет | 5 и более раз |
| Дети в возрасте старше 5 лет | 4 и более раз |
| Длительно болеющие — течение одного эпизода ОРИ более 14 дней | |

В качестве критерия для включения ребенка в данную группу предложено также использовать инфекционный индекс (ИИ) и индекс резистентности (J):

- ИИ определяется как отношение суммы всех случаев ОРИ в течение одного года к возрасту ребенка. ИИ в группе ЧБД варьирует от 1,1 до 3,5; среди редко болеющих сверстников колеблется от 0,2 до 0,3;
- J определяется как отношение числа перенесенных ребенком острых заболеваний к числу месяцев наблюдения. Ребенка первого года жизни можно отнести к группе ЧБД, если значение J составляет ≥0,33; однако, по мнению других авторов, должно быть не менее 0,5 [6].

Согласно мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и ряда зарубежных педиатрических школ, здоровые дети раннего возраста могут переносить до 8 эпизодов ОРИ в год. При более высоком уровне заболеваемости говорят о рекуррентных респираторных инфекциях (РРИ). Recurrent respiratory tract infections (RRTIs) — повторные, рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей при отсутствии какого-либо основного патологического состояния [7, 8]. К группе РРИ предложено относить ребенка при наличии следующих критериев:

| Возраст | Число эпизодов ОРИ в течение года |
|---|---|
| Дети первого года жизни | 7 и более раз |
| Дети в возрасте от 1 года до 3 лет | 8 и более раз |
| Дети в возрасте старше 3 лет | 6 и более раз |
| Рецидивирующий острый средний отит, риносинусит — три эпизода в пределах 6 месяцев или четыре эпизода в течение 12 месяцев | |
| Рецидивирующий фаринготонзиллит — шесть эпизодов в пределах 12 месяцев | |

По данным отечественных авторов, часто болеющие дети составляют 14–18% общей популяции детского населения, хотя встречаются и более высокие (до 50%) показатели. Среди дошкольников часто болеющих детей до 50%; младших школьников — 15%; подростков — 10% [9–11].

В 2021 г. был опубликован Межобщественный консенсус, разработанный педиатрами, детскими инфекционистами, аллергологами, иммунологами, гематологами, онкологами, генетиками, оториноларингологами — ведущими специалистами Итальянских медицинских ассоциаций [12]. В основу документа положены результаты 213 клинических исследований, опубликованных на электронных ресурсах PubMed и Embase за период с 2009 по 2019 гг. По оценке авторов, около 25% детей первого года жизни и 6% детей в возрасте до 6 лет страдают РРИ. Согласованные критерии определения пациентов с РРИ варьируют от возраста и не распространяются на детей первого года жизни:

| Возраст | Частота эпизодов политопной респираторной инфекции |
|---|---|
| 1–3 года | ≥6 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или |
| | 2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года |
| 3–6 лет | ≥5 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или |
| | 2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года |

| Возраст | Частота эпизодов политопной респираторной инфекции | |
|---|---|---|
| 6–12 лет | ≥ 3 инфекций дыхательных путей (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) в течение года или | |
| | 2 легких случая пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года | |
| Частота специфических респираторных заболеваний | >3 эпизодов острого фаринготонзиллита в течение года | |
| | >3 эпизодов острого среднего отита за 6 месяцев и >4 в течение года | |
| | ≥2 эпизодов тяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года | |
| | >4 эпизодов острого синусита (вероятно бактериального) в течение года | |
| Показатели тяжести пневмонии | Легкая и среднетяжелая:<br>• температура тела <38,5 °С;<br>• частота дыхания <50 вдохов/мин;<br>• легкий респираторный стресс;<br>• нет рвоты | Тяжелая:<br>• температура тела >38,5 °С;<br>• частота дыхания >50 вдохов/мин;<br>• тяжелый респираторный дистресс;<br>• напряжение крыльев носа;<br>• цианоз;<br>• кряхтение;<br>• признаки обезвоживания;<br>• тахикардия;<br>• время наполнения капилляров >2 |

Авторы консенсуса подчеркивают, что диагностика РРИ — это, по сути, диагноз исключения хронических состояний, таких как генетические нарушения, муковисцидоз и CFTR-патии, первичные иммунодефициты, пороки развития сердечной и дыхательной систем, нервно-мышечные расстройства и т.д. Комиссия также подготовила проекты исследований первого, второго и третьего уровней, рекомендованные на основе клинической и анамнестической картины и практического алгоритма.

## ПРЕДПОСЫЛКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

На формирование РРИ могут оказывать влияние многочисленные факторы различного генеза [13, 14]. К экзогенным неблагоприятным факторам большинство авторов относят:

- низкий уровень гигиены и санитарной культуры в семье;
- низкий уровень материального благополучия и неблагоприятные социально-бытовые условия;
- ранняя социализация ребенка (посещение детских дошкольных учреждений, массовых мероприятий, развивающих кружков и др.);
- неблагоприятные экологические условия (экстремальные климатические факторы, загрязнение атмосферного воздуха, пассивное курение и др.);
- нерациональное использование лекарственных средств (жаропонижающих препаратов, антибиотиков и др.);
- неполноценное питание (раннее искусственное вскармливание, несвоевременное введение прикормов, ограничительные диеты и др.).

К эндогенным неблагоприятным факторам относят:

- неблагоприятные анте-, интра- и ранний постнатальный периоды (недоношенность, морфофункциональная незрелость, перинатальная патология и др.);
- фоновые состояния (рахит, железодефицитная анемия, лимфатикогипопластический тип конституции, гиперплазия лимфоидных органов и др.);
- отягощенный семейный анамнез по аллергической патологии;
- дефицит витаминов (A, D, E, C и др.), микроэлементов (железо, йод, селен, цинк и др.), полиненасыщенных жирных кислот;
- синдром мальабсорбции;
- нарушения микробиоценоза организма.

Особого внимания в группе эндогенных факторов заслуживают морфологические особенности органов дыхания, которые в течение первых лет жизни интенсивно растут и дифференцируются. К 7 годам формирование органов дыхания заканчивается, и в дальнейшем происходит только увеличение их размеров [13, 14].

Особенностями морфологического строения органов дыхания у детей раннего возраста являются:

- тонкая, легкоранимая слизистая оболочка;
- недостаточно развитые железы, продуцирующие слизь;
- сниженная продукция иммуноглобулина А и сурфактанта;
- богатый капиллярами подслизистый слой, состоящий преимущественно из рыхлой клетчатки;
- мягкий, податливый хрящевой каркас нижних отделов дыхательных путей;
- недостаточное количество в дыхательных путях и легких эластической ткани.

Одной из частых причин развития РРИ у детей является физиологическая незрелость иммунной системы. Развитие иммунной системы организма продолжается на протяжении всего периода детства. В процессе роста ребенка и развития его иммунной системы выделяют «критические» периоды, которые характеризуются максимальным риском

развития неадекватных или парадоксальных реакций иммунной системы при взаимодействии с антигенами [15, 16].

Первый критический период длится от рождения до конца первого месяца жизни ребенка. Собственная иммунная система новорожденного ребенка находится в состоянии супрессии, а пассивный его иммунитет обеспечивается материнскими антителами; система фагоцитоза не развита. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, грамотрицательной флоре, поэтому у него отмечается склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов, высокая чувствительность к вирусным инфекциям.

Второй критический период (4–6-й месяц жизни) характеризуется утратой пассивного иммунитета, что обусловлено катаболизмом в организме ребенка материнских антител. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза IgM и не оставляет иммунологической памяти. Такой же тип иммунного ответа наступает при вакцинации, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. Недостаточность местной защиты слизистых оболочек связана с более поздним накоплением секреторного IgA. Неполноценность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, дисбиозом кишечника, кожными заболеваниями. Дети отличаются высокой чувствительностью к вирусам парагриппа, респираторно-синцитиальному, рота- и аденовирусам. Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты. Резко увеличивается частота пищевой аллергии.

Третий критический период (2-й год жизни) совпадает со значительным расширением контактов ребенка с внешним миром. Сохраняется неполноценный первичный иммунный ответ на многие антигены: преобладает синтез IgM, а синтез IgG страдает недостаточностью продукции одного из наиболее важных для антибактериальной защиты субкласса G2. Система местного иммунитета остается несовершенной из-за низкого уровня секреторного IgA. Впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни; сохраняется высокая чувствительность детей к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов. Проявления пищевой аллергии постепенно ослабевают.

Характерной особенностью четвертого критического периода (6–7-й годы жизни) является то, что средняя концентрация IgG и IgM в крови приближается к уровню взрослых; уровень же IgA все еще остается более низким, с чем связана недостаточная местная защита слизистых оболочек. Содержание IgE в плазме крови достигает максимального уровня по сравнению с другими возрастными периодами, что, очевидно, связано с высокой распространенностью паразитарных инфекций — лямблиоза, гельминтозов. Высокий уровень IgE и низкий уровень IgA — фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы, в том числе аллергических. Чувствительность детей к инфекционным заболеваниям остается высокой.

Пятый критический период — подростковый (12–15-й год жизни), проходит на фоне активной гормональной перестройки. Пубертатный скачок роста сочетается с уменьшением объема лимфоидных органов, а начавшаяся секреция половых гормонов (в том числе андрогенов) служит причиной угнетения клеточных механизмов иммунитета; снижается содержание IgE. Отмечается высокая чувствительность к вирусным инфекциям, микобактериям туберкулеза.

## ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ

До 90% случаев ОРИ вызывают РНК- и ДНК-содержащие вирусы (более 300 видов), но этиологическая структура возбудителей непостоянна и может меняться даже на протяжении одного эпидемического сезона. Идентификация возбудителя ОРИ не превышает 40–45% случаев. В исследованиях, в которых проводилось определение этиологии ОРИ, преобладали риновирусы (30–50%), коронавирусы (10–15%), возбудители гриппа (5–15%); реже выявлялись вирусы энтеро-, адено-, респираторно-синцитиальнного и парагриппа (доля каждого от 2 до 5%) [3, 16–18].

В этиологии РРИ большая роль принадлежит герпес-вирусным инфекциям. Преобладают цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека VI типа. Благодаря сложной стратегии противоборства и ускользания от иммунной системы хозяина становится возможным длительное нахождение герпетических вирусов в организме человека. Вирус простого герпеса является слабым индуктором интерферона (ИФН), поэтому инактивация вирусной ДНК внутри клеток не наступает и вирус сохраняется в клетке длительное время. ЦМВ вызывает деструкцию макрофагов, резко подавляет активность клеток-киллеров, угнетает продукцию ИФН и может длительно персистировать в лейкоцитах, фагоцитах, вызывая иммунодефицитные состояния. Геном ВЭБ заключен в нуклеокапсид, который покрыт гликопротеидным тегументом gp350, являющимся фактором рецепторного взаимодействия. Проникновение вируса в В-лимфоциты осуществляется через рецептор этих

клеток. ВЭБ также способен ускользать от иммунного надзора при острой инфекции и ее реактивации, что приводит к персистенции вируса. Кроме того, иммунодепрессивное действие ВЭБ способствует активации вторичной флоры, вовлекая в патологический процесс органы пищеварения, рото- и носоглотку. У 20–30% детей с РРИ сохраняется персистенция герпес- и аденовирусов в период клинического выздоровления [19, 20].

В последние годы особое место среди тяжелых инфекций с поражением респираторного тракта заняли новые подтипы коронавируса (SARS-CoV, HCoV-NKU1, HCoV-NL63, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Тяжелые эпидемии коронавирусной инфекции в 2002 и 2012 гг., пандемия 2019 г. привели к тому, что указанные вирусы заняли лидирующие позиции среди инфекций с поражением дыхательной системы [12].

Современная этиология ОРИ — не всегда один возбудитель, это могут быть и микст-инфекции (от 10 до 70%), как респираторных вирусов, так и респираторных и герпес-вирусов с последующим присоединением бактериальной инфекции. Возбудителями ОРИ также могут быть бактерии (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др.), хламидии (*Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*) и микоплазмы (*Micoplasma pneumoniae*, *Micoplasma hominis*). У детей в возрасте от 3 до 6 лет отмечены ассоциации со стрептококковой (16%), с микоплазменной (10%) и с хламидийной инфекциями (4%), течение которых сопровождается патологической пролиферацией лимфоидной ткани (у 84%) и обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов. В 5–10% случаев имеет место развитие бактериальных или вирусно-бактериальных респираторных инфекций вследствие изменения микробиоты респираторного тракта, нарушения мукозальной защиты (мукоцилиарный клиренс, MALT) и суперинфицирования бактериальными патогенами [21, 22].

На внедрение возбудителя ОРИ организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение его репродукции и последующую элиминацию, а в конечном итоге — на полное восстановление возникающих структурно-функциональных нарушений. Многократные атаки вирусов и бактерий приводят к напряжению, а затем к истощению иммунной системы, к нарушениям компенсаторно-адаптационных механизмов и снижению иммунорезистентности, что и способствует хронизации процесса. Развивающаяся при этом иммунологическая недостаточность является патологическим фоном, который приводит к формированию контингента детей с РРИ [1, 10, 11].

Повышение восприимчивости детей с РРИ к патогенным возбудителям обусловлено смещением иммунного ответа в сторону Th2-типа на фоне угнетения местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей, о чем свидетельствует снижение уровня IgA в слюне. Спонтанная гиперпродукция провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), в том числе интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6 и IL-8), сопровождается повышением их концентраций в сыворотке крови; дисиммуноглобулинемией, снижением клеточной цитотоксичности (уменьшением числа активированных CD8DR+ клеток), а также увеличением количества клеток, экспрессирующих индуцирующие апоптоз рецепторы. Кроме того, у подавляющего большинства детей с РРИ выявляются нарушения в системе интерферонов. Установлено, что даже при адекватном содержании сывороточного ИФН в этой группе детей наблюдается снижение индуцированной продукции альфа- и гамма-интерферонов, что отражает недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза. У детей с РРИ также имеет место дисфункция в системе фагоцитоза, характеризующаяся уменьшением числа фагоцитирующих нейтрофилов и клеток, экспрессирующих молекулы адгезии (CD 11b), что во многом объясняет их высокую восприимчивость к повторным респираторным инфекциям и склонность к развитию бактериальных осложнений [23, 24].

Эпителиальные структуры слизистой оболочки верхних дыхательных путей выполняют одну из главных защитных функций. При ОРИ вирусы повреждают реснички эпителия слизистой оболочки носа и носоглотки, формируя участки «облысения». При единичных воздействиях вирусных агентов процесс обратимый; но при частом воздействии происходит нарушение регенеративных процессов слизистой оболочки с формированием переходного типа эпителия, увеличивается инфильтрация слизистой оболочки фагоцитами и лимфоцитами. Повреждающаяся при РРИ базальная мембрана и собственный слой слизистой оболочки провоцируют выделение фибробластами трансформирующего фактора роста β, что приводит к гиперплазии лимфоидной ткани. Результатом действия некоторых вирусов, имеющих тропность к лимфоидной ткани (аденовирусы, герпес-вирусы), является угнетение механизма апоптоза лимфоцитов; вследствие чего происходит выраженная гипертрофия миндалин и лимфатических узлов. Персистентный воспалительный процесс при РРИ предрасполагает к развитию вторичной бактериальной микрофлоры на слизистой оболочке полости носа и носоглотки, формируя сочетанную вирусно-бактериальную патогенную флору, которая также вызывает гипертрофию лимфоидной ткани [25]. Образования,

входящие в состав лимфатического глоточного кольца Пирогова–Вальдейера, выполняют барьерную функцию и участвуют в становлении местного и системного иммунитета. Гипертрофия лимфоидных органов глотки и носоглотки у детей является ответом на респираторную антигенную вирусно-бактериальную нагрузку и в настоящее время рассматривается как этап физиологического процесса формирования иммунной системы у детей дошкольного возраста. Однако при снижении резистентности организма на лимфоидных органах патогенные микроорганизмы способны длительно сохраняться, вызывая персистенцию вирусов и создание бактериальных биопленок [1, 16, 26].

Рекуррентные респираторные инфекции, особенно в раннем детском возрасте (до начала активной социализации), требуют исключения разнообразной наследственной, врожденной или приобретенной патологии (муковисцидоза, пороков развития бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем, ЛОР-органов; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, первичных иммунодефицитов и др.) [10, 27].

Проведенные обследования выявили, что у детей с РРИ в большинстве случаев иммунологические изменения не выявлялись или имели транзиторный характер, но у 74% пациентов при сочетании рекуррентных вирусных и рецидивирующих бактериальных инфекций верифицировали первичные иммунодефициты. При этом в большинстве случаев это были некритичные (малые) В-клеточные дефекты иммунной системы (селективный дефицит IgA, дефицит субклассов IgG, селективный дефект антителообразования, транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста). В единичных случаях у детей с РРИ выявляли такие тяжелые первичные иммунодефицитные состояния такие, как агаммаглобулинемия, гиперIgM-синдром) [10, 18]. Было также показано, что у 40% пациентов с изолированными рецидивирующими вирусными инфекциями и у 23% детей с сочетанием рецидивирующих вирусных и бактериальных инфекций под маской РРИ протекала бронхиальная астма [28]. Следует учитывать, что у детей с РРИ часто отмечается тревожность, общее эмоциональное напряжение, которые вызывают перенапряжение психофизиологических систем организма, ранние признаки которого проявляются в виде психосоматических синдромов, в том числе в форме снижения реактивности и учащения заболеваний [6].

## ВОЗМОЖНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

При курации пациента с РРИ необходимо детализировать семейный анамнез, выявить особенности внутриутробного и раннего постнатального развития, клинических проявлений заболеваний, эпидемиологические и социально-бытовые условия, что позволяет выбрать правильный вектор в поиске основных причин и провоцирующих факторов [29].

Реабилитация пациентов с РРИ должна включать:

- оптимальный режим дня и питания;
- полноценную возрастную диету;
- регулярные закаливающие мероприятия и занятия физкультурой;
- достаточное пребывание на свежем воздухе;
- нормализацию психологической обстановки и социально-бытовых условий;
- индивидуальную медикаментозную терапию,
- плановую вакцинацию и неспецифическую иммунопрофилактику.

Снижению риска частых и/или тяжелых заболеваний у детей ясельного и дошкольного возраста способствует специфическая иммунизация. Высокую эффективность в снижении заболеваемости детей показало проведение вакцинации против гриппа и наиболее значимых бактериальных инфекций (пневмококковой и гемофильной инфекции типа b) [30].

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что колонизация микрофлорой биотопов организма хозяина представляет собой сложную экосистему метаболического гомеостаза и иммунной толерантности человека. Не вызывает сомнения очевидная взаимосвязь между состоянием здоровья и микробиотой кишечника, поскольку она играет важнейшую роль в поддержании гомеостаза организма в целом, метаболической и иммунобиологической функций [31]. На функционирование микробиома у детей с РРИ оказывает негативное влияние топическое применение антисептиков, местная или системная антибактериальная терапия, нарушающая на длительное время качественный состав и разнообразие микробиоты кишечника ребенка [32]. Пациентам с РРИ показано назначение:

- пробиотиков (эубиотиков) — живых микроорганизмов, использование которых в необходимом количестве оказывает лечебно-профилактическое воздействие на организм человека; базисные механизмы взаимодействия пробиотических бактерий с иммунной системой хозяина рассматриваются в настоящее время в контексте их влияния на баланс Th1/Th2/Th17/Treg-субпопуляций лимфоцитов и взаимодействия лиганд-рецепторных систем, обеспечивающих иммунную толерантность и противоинфекционный ответ макроорганизма;
- пребиотиков, которые избирательно стимулируют рост симбиотных микроорганизмов в толстом кишечнике;

- синбиотиков (комбинированные препараты, содержащие несколько штаммов облигатной микрофлоры, витамины, лизоцим, комплексный иммуноглобулин поливалентный).

Пациентам с РРИ предложено назначение иммуностимулирующих средств —препаратов, усиливающих иммунный ответ в условиях ослабленной иммунной системы [9, 15, 33]. В педиатрической практике чаще употребляются:

- бактериальные лизаты;
- препараты растительного происхождения;
- интерфероны;
- индукторы выработки интерферонов.

Поскольку против большинства возбудителей ОРИ вакцинации не существует, для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей предложены бактериальные лизаты — смесь антигенов различных инактивированных бактерий, которые являются наиболее распространенными возбудителями ОРИ. Лизаты бактерий имеют двойное назначение: специфическое (формирующее селективный иммунный ответ против конкретных возбудителей) и неспецифическое (иммуностимулирующее — активация ключевых механизмов врожденного и адаптивного иммунитета). Бактериальные лизаты можно назначать как в острый период заболевания, так и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с соответствующей этиотропной терапией [34]. Наиболее известны на отечественном лекарственном рынке препараты бактериальных лизатов: ИРС-19, Исмиген®, Имудон, ОМ-85 (торговое название Бронхо-Мунал, Бронхо-Ваксом).

Препараты растительного происхождения (женьшень, элеутерококк, чабрец, эхинацея, мед, родиола розовая, расторопша, цикорий, корень имбиря, березовые почки и др.) содержат натуральные иммуномодуляторы. Рекомендовать их к использованию в педиатрической практике нужно с определенной степенью осторожности, поскольку эти препараты могут вызвать аллергические реакции, особенно у сенсибилизированных детей с РРИ [35].

Современная программа профилактики РРИ и реабилитации часто болеющих детей может включать патогенетически обоснованные лечебные средства с иммунотропными эффектами. Препараты, имеющие в своем составе интерферон α2b (Виферон®, Кипферон®, Гриппферон), за счет подавления репликации вирусных нуклеиновых кислот и увеличения образования IgA-антител препятствуют закреплению и размножению на слизистой оболочке верхних дыхательных путей патогенов. Происходит также активация фагоцитарной активности макрофагов и специфической цитотоксичности к клеткам-мишеням лимфоцитов [36].

Перспективно в профилактике РРИ использование индукторов выработки интерферона, к которым относят разнородные по составу высоко- и низкомолекулярные природные и синтетические соединения, объединенные способностью активировать выработку α-, β- и γ-классов эндогенных ИФН организме. При этом их синтез находится под контролем интерлейкинов и белков-репрессоров и не достигает уровня, способного оказать повреждающее действие на организм. Причем каждый индуктор стимулирует синтез ИФН в определенных клетках, имеющих соответствующие рецепторы [9, 13, 15]. К индукторам ИФН с иммунотерапевтическим эффектом относятся природные низкомолекулярные полифенолы — производные госсипола (мегасин, кагоцел, саврац, рогасин, гозалидон), и полимеры — двуспиральные РНК (ларифан, ридостин). Группа синтетических соединений включает флуореноны и акридононы (амиксин, циклоферон, неовир), а также полимеры (полудан, амплиген, полиагуцил).

Сложилась определенная тактика лечения ОРИ, заключающаяся в последовательном применении препаратов с противовирусной активностью, ИФН и индукторов ИФН. Показано, что в острый период вирусной инфекции следует назначать препараты, способные подавлять вирусную репликацию. После купирования острых явлений и устранения виремии в подострый период или в период реконвалесценции целесообразно применять индукторы ИФН с целью стимуляции процессов активации иммунитета при сочетании с рекомбинантными ИФН [36].

В ряде случаев эффективность общепринятых оздоровительных мероприятий (в том числе с использованием иммуномодуляторов) будет недостаточна, если РРИ связаны с первичными иммунодефицитами, цитопеническими состояниями, аллерго- и гастропатологией, микроэлементозами и другими, т.к. в этих случаях требуется специальная терапия [10, 37].

Клинико-диагностическое обследование таких пациентов с РРИ должно включать:

- обследование на наличие скрытой или латентной аллергической патологии;
- обследование на оппортунистические инфекции (герпес-вирусы);
- исследование интерферонового статуса;
- исследование локального цитокинового статуса.

Минимальный комплекс обследования детей с РРИ должен включать консультации специалистов: оториноларинголога, аллерголога, гастроэнтеролога.

## ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ С РЕКУРРЕНТНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Детям с рекуррентными респираторными заболеваниями показано диспансерное наблюдение

врача-педиатра по II группе здоровья. В соответствии с этим для них разрабатывается программа профилактики:

- после перенесенной ОРИ ребенок освобождается от занятий физкультурой на 10 дней, затем рекомендуется подготовительная группа;
- врач-педиатр осматривает ребенка 4 раза в год;
- осмотр оториноларингологом и стоматологом — 2 раза в год, другими специалистами — по показаниям;
- клинический анализ крови и общий анализ мочи — 2 раза в год;
- биохимический анализ крови и иммунограмма — по показаниям.

Снятие ребенка с диспансерного учета осуществляется при снижении частоты ОРИ в возрасте до 3 лет — до 4 раз; 3–5 лет — до 3 раз; 5–7 лет — до 3 раз в течение календарного года и уменьшении продолжительности одного эпизода заболевания до 8 дней и меньше [35].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.: МедКом-Про; 2018.
2. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. Педиатрия. 2015; 94(1): 167–9.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К дискуссии о «часто болеющих детях». Педиатрия. 2015; 4: 215–21.
5. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов; 1986.
6. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Респираторные заболевания у часто болеющих детей: настольный справочник для врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
7. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2016; 35(12): e362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
8. Trandafir L.M., Boiculese M.L., Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). IEEE; 2017: 741–4.
9. Косенко И.М. Реккурентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. Педиатрия. 2018; 1: 51–6. DOI:10.26442/2413- 8460_2018/1/51-56.
10. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э. Часто болеющие дети: все ли решено? Медицинский совет. 2018; 17: 206–12.
11. Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Рекуррентные респираторные заболевания у детей. М.; 2015.
12. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Ital J Pediatr. 2021;47(211). DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
13. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Заволожин В.А. и др. Респираторные вирусные инфекции у детей — возможности патогенетической терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5(11): 762–7.
14. Великорецкая М.Д. Реккурентные респираторные инфекции у детей. Медицинский совет. 2017; 9: 124–30.
15. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
16. Левчин А.М., Лебеденко А.А., Порутчикова Ю.А. Предикторы развития рекуррентных респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста. Современные проблемы науки и образования. 2016; 4: 88–93.
17. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(2): 72–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
18. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции. Медицинские новости. 2018; 17: 52–9.
19. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В. и др. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 5(4): 332–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.
20. Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Острые респираторные заболевания: особенности течения, медикаментозная терапия. Медицинский совет. 2018; 15: 82–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-82-88.

21. Денисова А.Р. Эффективность симптоматической терапии ОРИ у детей. Медицинский совет. 2021; (1): 72–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77.
22. Александрович Ю.С., Козлова Е.М., Новопольцева Е.Г. Острые респираторные инфекции у детей. Осложнения и жизнеугрожающие состояния. Учебное пособие для врачей. СПб.: Изд-во СПбГПМУ; 2021.
23. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
24. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023; 6(1): 50–9. DOI:10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.
25. Махмутов Р.Ф., Бобровицкая А.И. Рекуррентные респираторные заболевания верхних дыхательных путей с лимфопролиферативным синдромом у детей: современный взгляд на проблему. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020; 24(1): 5–10.
26. Курдюкова Т.И., Краснорукая О.Н. Микробиом верхних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102(1): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105.
27. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «Дети с рекурретными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. Медицинский вестник Юга России. 2018; 9(3): 37–43.
28. Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева С.В. и др. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона. Педиатрия. 2017; 96(2): 99–105.
29. Васечкина Л.И., Азарова Е.К., Акинфиев А.В. Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей. Лечащий врач. 2015; 1: 35.
30. Харит С.М., Фридман И.В. Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией «Вакцинопрофилактика часто и длительно болеющих детей». М.; 2016.
31. Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой, А.И. Хавкина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2024. DOI: 0.33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352.
32. Сафина А.И. Стратегия повышения качества лечения детей с острыми респираторными инфекциями. Медицинский совет. 2020; (18): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28.
33. Чугунова О.Л. Противовирусная терапия острых респираторных заболеваний у детей. Практика педиатра. 2020; 4: 39–47.
34. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Свинцицкая В.И. и др. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4(3): 284–91. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291.
35. Пикуза О.И., Генералова Е.В., Ризванова Ф.Ф. Опыт применения фитотерапии в реабилитации подростков с рекуррентными респираторными заболеваниями. Медицинский совет. 2022; 16(19): 71–7. DOI: 10.21518/2079- 701X-2022-16-19-71-77.
36. Нестерова И.В., Харина Д.В., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Локальная интерферонотерапия в иммунореабилитации детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными инфекциями. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(3): 66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-66-72.
37. Каримова Д.Ю., Харина Д.В., Каримов Б.Н. Пути оптимизации оздоровительных мероприятий среди часто и длительно болеющих детей в дошкольных учреждениях. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13(4): 112–8. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118.

**REFERENCES**

1. Ostrye infekcii dyhatel'nyh putej u detej. Diagnostika, lechenie, profilaktika: klinicheskoe rukovodstvo. Pod red. Geppe N.A. [Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide]. Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2018. (in Russian).
2. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Samsygina G.A. Problema chasto boleyushchih detej v pediatrii. [The issue of frequently ill children in paediatrics]. Pediatriya. 2015; 94(1):167–9. (in Russian).
4. Zaplatnikov A.L., Girina A.A. K diskussii o «chasto boleyushchih detyah». [To the discussion about "frequently ill children"]. Pediatriya. 2015; 4: 215–21. (in Russian).
5. Al'bickij V.Yu., Baranov A.A. Chasto boleyushchie deti. Kliniko-social'nye aspekty. Puti ozdorovleniya. [Often sick children. Clinical and social aspects. Ways to improve your health]. Saratov; 1986. (in Russian).
6. Romancov M.G., Mel'nikova I.Yu. Respiratornye zabolevaniya u chasto boleyushchih detej: nastol'nyj spravochnik dlya vracha. [Respiratory diseases in frequently ill children: a reference book for doctors]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2015. (in Russian).
7. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. Pediatr Infect Dis J. 2016; 35(12): e362–9. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.

8. Trandafir L.M., Boiculese M.L., Moscalu M. Recurrent respiratory tract infections in children. 2017 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). IEEE; 2017: 741–4.
9. Kosenko I.M. Rekkurentnye respiratornye infekcii u detej: sovremennye podhody k racional'noj farmakoterapii. [Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy]. Pediatriya. 2018; 1: 51–6. DOI: 10.26442/2413-8460_2018/1/51-56. (in Russian).
10. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina E.E. Chasto boleyushchie deti: vsyo li resheno? [Frequently ill children: is everything resolved?]. Medicinskij sovet. 2018; 17: 206–12 (in Russian).
11. Zajceva O.V., Lokshina E.E. Rekurrentnye respiratornye zabolevaniya u detej. [Recurrent respiratory infections in children]. Moskva; 2015. (in Russian).
12. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L. et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Ital J Pediatr. 2021;47(211). DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
13. Nikolaeva S.V., Hlypovka Yu.N., Zavolozhin V.A. i dr. Respiratornye virusnye infekcii u detej — vozmozhnosti patogeneticheskoj terapii. [Respiratory viral infections in children — possibilities of pathogenetic therapy]. RMZH. Medicinskoe obozrenie. 2021; 5(11): 762–7. (in Russian).
14. Velikoreckaya M.D. Rekkurentnye respiratornye infekcii u detej. [Recurrent respiratory infections in children]. Medicinskij sovet. 2017; 9: 124–30. (in Russian).
15. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. Ostrye, rekurrentnye i recidiviruyushchie infekcii respiratornogo trakta u detej: voprosy immunoprofilaktiki i immunoterapii. [Acute, recurrent and recurrent respiratory tract infections in children: issues of immunoprophylaxis and immunotherapy]. RMZH. Mat' i ditya. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59. (in Russian).
16. Levchin A.M, Lebedenko A.A., Porutchikova Yu.A. Prediktory razvitiya rekurrentnyh respiratornyh zabolevanij u detej doshkol'nogo vozrasta. [Predictors of the development of recurrent respiratory diseases in preschool children]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 4: 88–93. (in Russian).
17. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. Etiologicheskaya struktura zabolevanij u chasto boleyushchih detej v zavisimosti ot vozrasta. [The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62(2): 72–7. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77. (in Russian).
18. Kozlovskij A.A. Rekurrentnye respiratornye infekcii. [Recurrent respiratory infections in children]. Medicinskie novosti. 2018; 17: 52–9. (in Russian).
19. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. i dr. Terapiya hronicheskoj gerpesvirusnoj infekcii u chasto boleyushchih detej. Vozmozhnye prichiny neeffektivnosti. [Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible reasons for ineffectiveness]. RMZH. Mat' i ditya. 2022; 5(4): 332–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339. (in Russian).
20. Orlova N.V., Suranova T.G. Ostrye respiratornye zabolevaniya: osobennosti techeniya, medikamentoznaya terapiya. [Acute respiratory diseases: clinical features, drug therapy]. Medicinskij sovet. 2018; 15: 82–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-15-82-88. (in Russian).
21. Denisova A.R. Effektivnost' simptomaticheskoj terapii ORI u detej. [The effectiveness of symptomatic treatment of ORI in children]. Medicinskij sovet. 2021; (1): 72–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-72-77. (in Russian).
22. Aleksandrovich Yu.S., Kozlova E.M., Novopol'ceva E.G. Ostrye respiratornye infekcii u detej. Oslozhneniya i zhizneugrozhayushchie sostoyaniya. [Acute respiratory infections in children. Complications and life-threatening conditions]. Uchebnoe posobie dlya vrachej. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2021. (in Russian).
23. Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergologiya i immunologiya. [Allergology and immunology]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
24. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burceva E.I. i dr. Ostrye, rekurrentnye i recidiviruyushchie infekcii respiratornogo trakta u detej: voprosy immunoprofilaktiki i immunoterapii. [Acute, recurrent and recurrent respiratory tract infections in children: issues of immunoprophylaxis and immunotherapy]. RMZH. Mat' i ditya. 2023; 6(1): 50–9. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59. (in Russian).
25. Mahmutov R.F., Bobrovickaya A.I. Rekurrentnye respiratornye zabolevaniya verhnih dyhatel'nyh putej s limfoproliferativnym sindromom u detej: sovremennyj vzglyad na problem. [Recurrent respiratory diseases of the upper respiratory tract with lymphoproliferative syndrome in children: a modern view of the problem]. Vestnik gigieny i epidemiologii. 2020; 24(1): 5–10. (in Russian).
26. Kurdyukova T.I., Krasnoruckaya O.N. Mikrobiom verhnih dyhatel'nyh putej u detej rannego i doshkol'nogo vozrasta. [Microbiome of the upper respiratory tract in infants and preschool children]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2023; 102(1): 98–105. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-98-105. (in Russian).

27. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Sovremennyj vzglyad na problemu «Deti s rekurretnymi infekciyami» (chasto boleyushchie deti) i ih immunnyj status. [A modern view on the problem of "Children with recurrent infections" (frequently ill children) and their immune status]. Medicinskij vestnik Yuga Rossii. 2018; 9(3): 37–43. (in Russian).
28. Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zajceva S.V. i dr. Virusinducirovannaya bronhial'naya astma u detej: znachenie sistemy interferona. [Virus-induced bronchial asthma in children: the significance of the interferon system]. Pediatriya. 2017; 96(2): 99–105. (in Russian).
29. Vasechkina L.I. Azarova E.K., Akinfiev A.V. Algoritmy kompleksnoj terapii chasto boleyushchih detej. [Algorithms for complex therapy of frequently ill children]. Lechashchij vrach. 2015; 1: 35. (in Russian).
30. Harit S.M. Fridman I.V. Klinicheskie rekomendacii okazaniya medicinskoj pomoshchi detyam s klinicheskoj situaciej «Vakcinoprofilaktika chasto i dlitel'no boleyushchih detej». [Clinical recommendations for providing medical care to children with the clinical situation "Vaccinal prevention of frequently and long-term ill children"]. Moskva; 2016. (in Russian).
31. Kishechnaya mikrobiota kak regulyator raboty organov i sistem cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. V.P. Novikovoj, M.M. Gurovoj, A.I. Havkina [Intestinal microbiota as a regulator of the functioning of human organs and systems: a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media, 2024. DOI: 10. 33029/9704-8174-5-IMR-2024-1-352. (in Russian).
32. Safina A.I. Strategiya povysheniya kachestva lecheniya detej s ostrymi respiratornymi infekciyami. [Strategy for improving the quality of treatment of children with acute respiratory infections]. Medicinskij sovet. 2020; (18): 22–8. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-22-28. (in Russian).
33. Chugunova O.L. Protivovirusnaya terapiya ostryh respiratornyh zabolevanij u detej. [Antiviral therapy of acute respiratory diseases in children]. Praktika pediatra. 2020; 4: 39–47.
34. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Svincickaya V.I. i dr. Bakterial'nye lizaty: tradicionnye predstavleniya i novaya paradigm. [Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm]. RMZH. Mat' i ditya. 2021; 4(3): 284–91. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291. (in Russian).
35. Pikuza O.I., Generalova E.V., Rizvanova F.F. Opyt primeneniya fitoterapii v reabilitacii podrostkov s rekurrentnymi respiratornymi zabolevaniyami. [Experience in the phytotherapy use for rehabilitation of adolescents with recurrent respiratory diseases]. Medicinskij sovet. 2022; 16(19): 71–7. DOI: 10.21518/2079- 701X-2022-16-19-71-77. (in Russian).
36. Nesterova I.V., Harina D.V., Shuvalov A.N., Malinovskaya V.V. Lokal'naya interferonoterapiya v immunoreabilitacii detej rannego vozrasta, chasto i dlitel'no boleyushchih respiratornymi infekciyami. [Local interferon therapy in the immunorehabilitation of young children who often suffer from respiratory infections for a long time]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2018; 13(3): 66–72. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-3-66-72. (in Russian).
37. Karimova D.Yu., Harina D.V., Karimov B.N. Puti optimizacii ozdorovitel'nyh meropriyatij sredi chasto i dlitel'no boleyushchih detej v doshkol'nyh uchrezhdeniyah. [Ways to optimize health-improving activities among frequently and long-term ill children in preschool institutions]. Voprosy prakticheskoj pediatrii. 2018; 13(4): 112–8. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-112-118. (in Russian).