

Т.В. Казюкова¹, Г.С. Коваль¹, Г.А. Самсыгина², Н.Н. Шевченко³, В.К. Котлуков⁴,
И.В. Панкратов⁵, Т.А. Дугина¹

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СНИЖЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗСР РФ; ²Научный центр здоровья детей РАМН;

³ГУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» ДЗ г. Москвы;

⁴Кафедра детских болезней РУДН; ⁵ГУЗ «Детская городская поликлиника № 73» ДЗ г. Москвы

В статье представлены современные данные о возможных путях решения проблемы по снижению респираторной заболеваемости у детей, входящих в так называемую группу «часто болеющих детей» (ЧБД). В группу ЧБД отечественные педиатры (за рубежом данная когорта детей имеет название «дети с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта» – recurrent respiratory tract infection) включают детей, чаще, чем их сверстники, подверженных острым респираторным заболеваниям (ОРЗ). ЧБД – это не диагноз, а группа диспансерного наблюдения. ЧБД требуют к себе повышенного внимания со стороны врачей и родителей, поскольку под маской ОРЗ зачастую протекают такие серьезные болезни, как бронхиальная астма, иммунодефицитные состояния, имеющие соответствующий код в МКБ 10 и для контроля за течением которых разработаны соответствующие стандарты обследования, профилактики и лечения. В работе представлены рекомендации по обследованию ЧБД, а также современные способы и методы профилактики по снижению респираторной заболеваемости у детей с частыми рецидивирующими заболеваниями органов дыхания.

Ключевые слова: часто болеющие дети, рецидивирующие инфекции респираторного тракта, методы и способы профилактики респираторной заболеваемости.

Authors present current data about reducing of respiratory morbidity in group of so called children with recurrent respiratory tract infections (RRTI). Russian pediatricians include in this group children, who

Контактная информация:

Казюкова Тамара Васильевна – д.м.н., проф. каф. факультетской педиатрии № 1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, 1

Тел.: (495) 728-44-50, E-mail: legacy_millennium@hotmail.com

Статья поступила 10.09.12, принята к печати 19.09.12.

are susceptible to acute respiratory infections (ARI) more than other children of the same age. RRTI is not a diagnosis but the name for special group. RRTI children needs in special attention because such chronic diseases as bronchial asthma of hereditary immunodeficiency can imitate RRTI, though these diseases have own code in ICD-10 of WHO and special standards for their diagnosis, prophylaxis and treatment were outworked. Authors present both recommendations for examination of RRI children and modern approaches and measures of prophylaxis of respiratory morbidity in children with recurrent infections of respiratory tract.

Key words: children with frequent infections, recurrent infections of respiratory tract, methods and approaches to reduce respiratory morbidity.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) представляют собой серьезную проблему у детей во всем мире и являются самой частой причиной посещения врачей в поликлинике и поводом к госпитализации. В подавляющем большинстве случаев (до 80%) ОРЗ вызываются вирусами, однако также возможно инфицирование бактериальными агентами и их ассоциациями с вирусами и другими патогенами [1]. К началу XXI века открыто более 200 микроорганизмов, вызывающих ОРЗ [2], с которыми человек неоднократно сталкивается на протяжении жизни, тем самым приобретая специфическую защиту, однако многие проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний респираторного тракта у детей остаются нерешенными.

Детей, чаще, чем их сверстники, подверженных респираторным инфекциям, в отечественной медицине объединяют в группу диспансерного наблюдения «часто болеющих детей» (ЧБД) [1], а в зарубежной литературе для таких случаев используется термин «рецидивирующие инфекции респираторного тракта» (recurrent respiratory tract infection). Однако ЧБД – это не нозологическая форма заболевания и не диагноз (поэтому его нет в МКБ 10), это группа для более пристального наблюдения педиатром с целью проведения эффективных способов реабилитации, а при необходимости – дополнительного обследования для исключения пациентов с серьезными отклонениями в состоянии здоровья.

В группу ЧБД относят детей на основании критериев, предложенных В.Ю. Альбицким и А.А. Барановым (1986): в возрасте до года – 4 и более эпизодов ОРЗ в год, от 1 года до 3 лет – 6 и более эпизодов, от 3 до 4 лет – 5 и более раз в год, от 4 до 6 лет – 4 и более, старше 6 лет – 3 и более эпизодов ОРЗ. Однако в настоящее время необходимо уточнение этих данных, поскольку нет статистически достоверных исследований, свидетельствующих о наличии тех или иных отклонений у детей, перенесших в течение года 4–5 и более эпизодов ОРЗ. И, более того, данные зарубежных исследователей и ВОЗ свидетельствуют о том, что нормальные здоровые дети раннего и дошкольного возраста, посещающие детские дошкольные учреждения или имеющие старших братьев и сестер (носоглотка которых колонизирована стрептококками), переносят ОРЗ 8 и более раз в год [3–7].

В ряде отечественных исследований было показано, что в среднем каждый ребенок переносит в течение года от 3 до 5 эпизодов ОРЗ, которые наиболее часто регистрируются у детей раннего возраста, дошкольников и младших школьников, в то время как после 10 лет заболеваемость ОРЗ в 2–2,5 раза снижается [8]. При этом от 15 до 40% детей болеют респираторными инфекциями значительно чаще, чем сверстники, и в целом на их долю приходится до 67,7–75% всех случаев ОРЗ [1, 8].

Существует несколько причин столь высокой подверженности респираторным инфекциям у детей младшей возрастной группы: это высокая степень социализации в этот период (контакты расширяются в несколько десятков раз), анатомо-физиологические особенности дыхательной системы (строение альвеол и бронхов, система сурфактанта, скорость мукоцилиарного клиренса), дефиниция которой завершается к 6–7 годам, а также возрастные особенности иммунной системы [2, 9].

Открытие сигнальных рецепторов врожденного иммунитета (сигнальные PRR) позволило по-новому взглянуть на фундаментальные аспекты возрастного развития иммунитета и создало основу для понимания риска предрасположенности организма к инфекционно-воспалительным и аутоиммунным заболеваниям [10]. Снижение экспрессии и функции PRR в силу мутаций/полиморфизмов или эпигенетических нарушений регуляции рассматриваются как иммунодефицитные состояния (ИДС), которые проявляются тяжелыми инфекционно-воспалительными заболеваниями. Напротив, избыточная экспрессия и активация PRR, как правило, приводят к хроническим аутовоспалительным, аутоиммунным и атопическим заболеваниям с подключением адаптивного иммунитета и нарастающей агрессией против собственных тканей и клеток [11–14].

Для иммунной системы детей раннего возраста характерным является постепенное созревание противоиного иммунитета (происходящее к 1,5–3 годам), когда завершается переориентация иммунного ответа с превалирования Th2-пути ответа, свойственного плодам, новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-тип иммунного реагирования, характерного для детей старшего возраста и взрослых; а также высокая пролиферативная активность лимфоцитов с преобладанием фракции недифференцированных,

«наивных» лимфоцитов [15]. Биоценоз дыхательных путей у детей раннего возраста находится в процессе становления, приближаясь к таковому у взрослых только к 5–8 годам, причем микробный пейзаж весьма нестабилен, полиморфен и чрезвычайно зависим от окружающей среды [15]. Важной особенностью иммунной системы детей младшего возраста является состояние лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС), функциональная активность которой также претерпевает изменения в зависимости от возраста, достигая «пиков зрелости» к 3–5 годам (нёбные миндалины) и 5–7 годам (глоточная миндалина). Обладая выраженной лимфопоэтической функцией, ЛЭГС осуществляет местную противoinфекционную защиту респираторного тракта, обеспечивая адекватную антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат глотки [15, 16]. Под воздействием инфекции антигенная нагрузка на ЛЭГС неизмеримо возрастает, что может сопровождаться перенапряжением, истощением или расстройством местных защитных механизмов и тем самым способствовать большей восприимчивости детей к инфекционным, особенно вирусным, агентам [1, 3, 16].

Однако следует особо подчеркнуть, что частые рецидивирующие ОРЗ (более 5 эпизодов в год) в ряде случаев могут быть проявлением наследственной, врожденной или приобретенной патологии, среди которых муковисцидоз, первичные и вторичные ИДС, пороки развития и хронические заболевания респираторного тракта или ЛОР-органов, врожденный стридор, бронхиальная астма (БА) и др. [1, 9]. Вероятно, в группу ЧБД можно включать детей лишь в тех случаях, когда повышенная заболеваемость вирусными и/или вирусно-бактериальными инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) не связана со стойкими врожденными или наследственными патологическими состояниями, поскольку в нее могут попадать как практически здоровые дети, так и дети с серьезными хроническими болезнями. При этом в первом случае дети подвергаются необоснованному (и часто дорогостоящему) диагностическому обследованию и назначению иммуностимуляторов, а во втором случае из-за отсутствия адекватного диагноза – дети не получают своевременной патогенетической терапии.

Таким образом, необходимо в каждом конкретном случае определять причину повышенной респираторной заболеваемости. В этом контексте весьма интересным представляется исследование Н.В. Зиновьевой и соавт. [17], в котором проведено обследование 90 детей в возрасте от 1 года до 15 лет из группы ЧБД. Дети были условно распределены на 3 группы в зависимости от клинических проявлений: 1-я – дети с частыми (более 8 раз в год) изолированными вирусными инфекциями ВДП, 2-я – с рецидивирующими вирусно-бактериальными инфекциями, 3-я – с преобладанием

тяжелых бактериальных инфекций. В ходе обследования детей 1-й группы в 40% случаев была выявлена БА, в 29% – транзиторные ИДС: гипогаммаглобулинемия детского возраста, селективный дефицит IgA, дефицит субкласса IgG2; во 2-й группе у 23% выявлена БА, у 71% – различные дефекты иммунной системы (в основном, субклассов IgG1 и IgG3); в 3-й группе – у трети детей (у 6 человек из 18) обнаружены малые В-клеточные дефекты иммунной системы, но были среди них (3 детей из 18) и пациенты с тяжелыми ИДС [17].

Уместно в этой связи отметить, что в некоторых работах [2] среди когорты ЧБД предлагается выделять 5 основных клинико-иммунологических групп, хотя это, вероятно, должно быть предметом совместного обсуждения врачей различных специальностей (педиатров, инфекционистов, иммунологов, аллергологов, врачей общей практики и др.), с целью создания единой платформы (консенсуса), приемлемого всеми специалистами. Резонно подчеркнуть, что вряд ли целесообразно выделять отдельно группу ЧБД, поскольку в нее входят пациенты с определенными классифицируемыми нозологическими формами болезней (БА, ИДС, транзиторные нарушения иммунной системы и др.), для которых в целом разработаны методы диагностики, лечения и реабилитации. С практической точки зрения более важно, чтобы врачи различных специальностей подвергали тщательному анализу характер инфекционной заболеваемости у того или иного ребенка (см. таблицу).

На наш взгляд, направлять на иммунологическое обследование рекомендуется тех детей, у которых течение ОРЗ соответствует критериям В или С (см. таблицу), но могут быть и какие-то промежуточные варианты. Например, когда даже нетяжелые ОРЗ (постоянно или зачастую) сопровождаются бронхообструкцией: в подобных ситуациях (весьма вероятно, что туда войдет какая-то часть детей из категории А) также следует провести углубленное обследование для исключения серьезной патологии (БА, ИДС и др.).

Таким образом, уточнение генеза частых рецидивирующих ОРЗ в каждом клиническом случае позволяет не только установить адекватный диагноз и конкретизировать лечение, но и подобрать индивидуальную программу оздоровления, что способствует снижению риска хронизации инфекционно-воспалительных процессов.

Эффективность оздоровления ЧБД во многом определяется рациональной организацией профилактических мероприятий, в основе которых – немедикаментозные методы (лечебно-охранительный режим, диета, лечебная физкультура, массаж, физиотерапия):

- рациональный режим дня (полноценный, достаточный по длительности сон, правильное чередование сна и бодрствования, длительные прогулки на свежем воздухе, ограничение посе-

Таблица

Анализ инфекционной заболеваемости ВДП у детей

Параметры инфекционной заболеваемости	А	В	С
Частота эпизодов ОРЗ в год	менее 4	5–7	8 и более
Характер ОРЗ	изолированные вирусные инфекции	вирусно-бактериальные инфекции	тяжелые бактериальные инфекции
Длительность эпизодов ОРЗ	5–10 дней	11–20 дней	свыше 21 дня
Частота развития осложнений	редко	почти каждый раз	постоянно

щения мест большего скопления людей в периоды эпидподъема сезонной заболеваемости и др.);

- исключение пассивного табакокурения в семье ребенка;
- полноценное сбалансированное питание по возрасту с максимальным использованием свежих овощей, фруктов, ягод; продукты, богатые цинком, железом, которые снижают, по мнению ряда экспертов, предрасположенность к респираторным инфекциям [18, 19]; при склонности к аллергическим заболеваниям назначается гипоаллергенная диета [1, 3];
- прием поливитаминовых препаратов, соответствующих возрасту ребенка и его нагрузкам, профилактика и лечение дефицита железа [18] и дефицита цинка [19];

- лечебная физкультура, направленная на выработку правильного дыхания, повышение выносливости дыхательной мускулатуры, нормализацию кровообращения и др., куда могут включаться: утренняя и лечебная гимнастика, дозированная ходьба, терренкур, экскурсии, дыхательные упражнения с помощью флаттера, маневр форсированного выдоха, тренировка глубокого дыхания, упражнения в наклонной позиции тела, дыхание через сжатые губы и др.;

- спортивные упражнения и игры, с максимальным пребыванием на свежем воздухе: волейбол, езда на велосипеде, плавание, лыжи и др.;

- мытье рук с мылом, предотвращающее, по мнению ряда авторов, заболеваемость ОРЗ в пери-

оды эпидемического всплеска респираторных инфекций [20];

- систематические закалывающие воздушные и водные процедуры: умывание или обливание прохладной водой, обтирания, ножные ванны, контрастные обливания ног, душ, бассейн, сауна, сон на свежем воздухе, и др.;

- массаж: сегментарный и классический массаж грудной клетки с элементами поглаживания, растирания, разминания и вибрации; стопотерапия (массаж стоп);

- физиотерапия с применением природных (климатотерапия, гелиотерапия, аэротерапия, бальнеотерапия, спелеотерапия, талассотерапия, грязелечение), и преформированных факторов; среди последних доказана высокая эффективность ингаляционной (небулайзерной) терапии, которая обеспечивает быстрое интенсивное всасывание лекарственных средств и их депонирование в подслизистом слое, что создает высокие концентрации (бронхо- и муколитиков, антибактериальных и фитопрепаратов и др.) непосредственно в очаге поражения [21];

- галотерапия (разновидность ингаляционной терапии) – использование высокодисперсного сухого аэрозоля хлорида натрия в режиме спелеотерапии, что улучшает дренажную функцию бронхов, способствует уменьшению воспалительной реакции слизистой оболочки дыхательных путей, элиминации патогенных микроорганизмов, повышению общей неспецифической и иммунологической реактивности организма;

- теплотечение, свето-, магнито-, лазеротерапия, электролечение (гальванизация, лекарственный электрофорез, амплипульс-терапия, индуктотермия, микроволны, ультразвук и др.).

Для создания положительного эмоционального настроения, способствующего психологической адаптации ребенка, подверженного частым респираторным атакам, используются разнообразные игры, занятия, сенсорные комнаты, посещение детских праздников, театров и концертов, а также методы психопрофилактики (музыкотерапия, аутогенная тренировка, психологическая и педагогическая коррекция, индивидуальная и групповая психотерапия и др.).

Большое внимание, как на страницах специализированных СМИ, так на конгрессах и конференциях, уделяется вопросам целесообразности применения медикаментозной профилактики у часто и длительно болеющих детей. По мнению многих исследователей и практических врачей, объем медикаментозной профилактики должен быть минимальным [1, 3, 5, 22]. Большинство сходится во мнении, что среди лекарственных препаратов важным атрибутом профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта у ЧБД является витаминотерапия (монопрепараты витаминов, поливитами-

ны, витаминно-минеральные комплексы). В то время как фитопрепараты – растительные адаптогены (аралия, женьшень, элеутерококк, эхинацея и др.), отхаркивающие средства (солодка, алтей, девясил, душица и др.) – должны назначаться только врачом после исключения бронхообструкции, учитывая высокий уровень обнаружения БА среди ЧБД [1, 17].

Остро стоит вопрос о проведении иммунореабилитации группы ЧБД, однако в связи с неоднородностью этой когорты пациентов, назначение иммунокорректирующей терапии должно проводиться лишь в случаях лабораторно подтвержденного ИДС [23–25]. С этой целью могут использоваться как «естественные» иммуностимуляторы (вакцины, эндотоксины), так и синтетические препараты (диуцифон, полиоксидоний, ликопид, имунофан и др.), хотя большинство иммунокорректирующих препаратов, как стимуляторов, так и модуляторов, обладают весьма невысокой селективностью воздействия [23, 24].

В последнее время в профилактике ОРЗ, в том числе у ЧБД, широкое применение находят бактериальные вакцины, содержащие антигены наиболее распространенных бактерий, вызывающих инфекции ВДП у детей [1, 3, 4, 24, 26]. Препараты бактериального происхождения подразделяют на препараты системного действия (бронхо-мунал, рибомунил, биостим, ВП-4, ликопид) и преимущественно топического действия (ИРС19, имудон, ликопид). Как сообщается в многочисленных, в том числе, рандомизированных двойных слепых исследованиях по использованию данных препаратов, у ЧБД под воздействием бактериальных вакцин отмечается снижение в 2–3 раза частоты обострений ОРЗ, хронического фарингита, бронхита [3, 4, 26–30]. Наряду с этим, у детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки не выявлено стойкого терапевтического эффекта от 3-месячного курса лечения рибомунилом [30]. Противоречивые данные получены и в отношении развития побочных реакций: по одним данным, побочных эффектов не выявлено, а по другим сообщается о кратковременных вакциноподобных реакциях (гиперсаливация, аллергическая сыпь, субфебрилитет, ринорея, обострение очагов хронической инфекции, учащение стула, головная боль) – от единичных до 30% случаев [31].

Еще одним из направлений профилактики ЧБД является применение препаратов интерферона (ИФН): рекомбинантных и природных. Несмотря на большое количество научных сообщений по использованию препаратов ИФН у детей [1, 2, 8, 22], широкое их использование сдерживается из-за возможных патологических реакций со стороны отдельных органов и систем организма (гриппоподобный синдром, отеки, гипертонические кризы, аритмия, тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе, головные боли, нарушения

сна, депрессия, нейропатия, тремор мышц, протеинурия, альбуминурия, зуд, гиперемия, выпадение волос, артралгии). Среди препаратов ИФН особое место занимают индукторы эндогенного ИФН (интерфероногены), группа которых разнообразна по составу. Выделяют синтетические (амиксин, циклоферон, полудан, неовир, амплиген) и природные соединения (мегосин, гагоцел, ридостин, рогасин, саврац). Механизм противовирусной активности индукторов ИФН полностью совпадает с воздействием экзогенных ИФН, при этом у интерфероногенов есть ряд преимуществ: стимулируя продукцию ИФН в необходимых количествах, они не обладают антигенностью и не дают симптомов передозировки [2]. Однако многие из индукторов ИФН имеют возрастные ограничения (амиксин, циклоферон, неовир, ридостин и др.), у других нет достаточной доказательной базы по использованию у детей (ридостин, рогасин), третьи эффективны в отношении поражений отдельных органов и систем или применяются только для лечения (полудан, циклоферон и др.). Особое место среди препаратов ИФН занимает человеческий рекомбинантный ИФН альфа-2 (виферон). Он достаточно хорошо изучен, в том числе во многих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, где была доказана его высокая лечебная и профилактическая эффективность у новорожденных и детей различного возраста, в том числе у ЧБД [33, 34]. Вместе с тем, некоторые авторы отмечают значительные преимущества в применении интерфероногенов по сравнению с введением чистых рекомбинантных ИФН [2].

В последнее время большое число практических врачей и исследователей обратили внимание на группу натуропатических (гомеопатических) препаратов, которые можно также использовать у детей с рецидивирующими инфекциями для профилактики и лечения ОРЗ. Основанием к такому интересу послужили исследования J.P. Ferly и соавт. [35], где они сообщили об эффективном использовании натуропатического препарата Оциллококцидум (Лаборатория Буарон, Франция) для профилактики ОРЗ у взрослых. В дальнейшем появились результаты других исследований, в том числе рандомизированных и плацебо-контролируемых, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, в которых была доказана эффективность использования препарата для профилактики и лечения ОРЗ у взрослых, медперсонала, студентов, школьников, детей младшей возрастной группы [36–43]. Выбор именно Оциллококцидума обусловлен тем, что он может применяться длительное время, не имеет возрастных ограничений и побочных эффектов. Важным аргументом явилась также возможность совмещения его приема с другими препаратами, поскольку у ЧБД по поводу сопутствующей патологии часто используются различные средства.

Как показали результаты нашего исследования [41] (плацебо-контролируемое клиническое наблюдение в эпидсезон за 109 детьми в возрасте от 3,5 мес до 5 лет, не привитых против гриппа), среди 56 детей основной группы (принимали Оциллококцидум по 1 дозе 1 раз в неделю) никто из детей не заболел, в то время как в группе плацебо ($n=53$) 11 детей (20,8%) заболели ОРЗ ($p<0,001$). При этом ЧБД составили 17 (30,4%) и 16 (30,2%) детей соответственно в основной и в группе плацебо, что может свидетельствовать о следующем: во-первых, о поддержании противовирусной эффективности Оциллококцидума на протяжении, как минимум, 10 дней; во-вторых, о его высокой профилактической эффективности в группе ЧБД. Во время приема препарата, по данным различных источников, не было серьезных побочных или нежелательных эффектов, а приверженность к терапии составила от 95 до 98,3%. Приведенные данные позволяют рассматривать натуропатический препарат Оциллококцидум в качестве одного из средств неспецифической профилактики ОРЗ в группе детей, подверженных повышенной респираторной заболеваемости.

Таким образом, выделение детей с рецидивирующими инфекциями ВДП (ЧБД) на сегодня является реальным фактом, поэтому следует определить наиболее приемлемые, мало затратные, но эффективные меры, способные снизить частоту респираторной заболеваемости у этой категории детей. Несмотря на то, что диагноз «часто болеющие дети» не классифицирован, выделять в эту группу (пока она будет еще какое-то время оставаться в условиях нашей практической работы) следует только тех детей, у которых при обследовании не выявлено нозологической патологии, при этом, в первую очередь, следует исключать БА. При частых (даже 8 и более раз в год) изолированных вирусных инфекциях респираторного тракта нет достаточных оснований для иммунологического обследования, в то время как рекуррентные ассоциированные вирусно-бактериальные инфекции и тяжелое затяжное течение бактериальных инфекций является серьезным поводом для обследования в условиях специализированных иммунологических центров.

Для профилактики ОРЗ у ЧБД могут использоваться разнообразные механизмы, способствующие укреплению защитных сил организма. Среди медикаментозных способов профилактики целесообразно использование средств, стимулирующих иммунитет (бактериальные лизаты, препараты ИФН), а также натуропатических препаратов, таких как Оциллококцидум к достоинствам которого следует отнести отсутствие возрастных ограничений и противопоказаний, возможность длительного приема в течение всего эпидемического сезона, а также доказанная клиническая эффективность и безопасность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Союз педиатров России, 2002.
2. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006: 190 с.
3. Bousquet J, Fiocchi A. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review. *Paediatr. Drugs.* 2006; 8 (4): 235–243.
4. Bellanti JA. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs.* 1997; 54 (Suppl. 1): 1–4.
5. Kilic SS. Recurrent respiratory tract infection. *Recent Advances in Pediatrics.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2004; ISBN 81-8061-297-X.
6. West JV. Acute upper airway infections. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 215–230.
7. Howel D, Webster S, Hayes J, et al. The impact of recurrent throat infection on children and their families. *Fam. Pract.* 2002; 19 (3): 242–246.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей). М., 2001.
9. De Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18 (Suppl. 18): 13–18.
10. Ахматова Н.К., Киселевский М.В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противoinфекционный. М.: Практическая медицина, 2008.
11. Козлов И.Г. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета: новая молекулярная мишень для диагностики и терапии воспалительных заболеваний. *Вестн. РАМН.* 2011; 1: 3–8.
12. Akira S, Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Inter. Immunol.* 2005; 17 (1): 1–14.
13. Lukic IK, Jelusic-Drazic M, Kovacic N, Grcevic D. Damage-associated molecular patterns – emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 2009; 8 (2): 139–145.
14. Ковальчук Л.В. Современные проблемы клинической иммунологии в свете новых представлений о врожденном иммунитете. В кн.: Лекции по педиатрии: Иммунология. М.: РГМУ, 2010; 9: 18–34.
15. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. Под ред. В.В. Ерохина и Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000: 72–95.
16. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
17. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю. и др. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? *Трудный пациент.* 2007; 5 (2): 25–27.
18. Yip R, Dallman PR. The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48 (5): 1295–1300.
19. Kurugol Z, Bayram N, Atik T. Effect of zinc sulfate on common cold in children: randomized, double blind study. *Pediatr. Int.* 2007; 49 (6): 842–847.
20. Luby S, Agboatwalla M, Feikin D, et al. Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366 (9481): 225–233.
21. Мизерницкий Ю.Л., Ашерова И.К. Небулайзерная терапия при респираторной патологии у детей. *Мед. помощь.* 2003; 3: 26–29.
22. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. Вып. 4. М.: МНИИПДХ, 2004: 256 с.
23. Намазова Л.С., Волков К.С., Торшхоева Р.М., Алексеева А.А. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. *Пед. фармакология.* 2008; 5 (2): 9–13.
24. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей. *Леч. врач.* 2006; 9: 50–56.
25. Козлов И.Г., Тимаков М.А. Иммунотерапия: вчера, сегодня, завтра. *Педиатрия.* 2009; (88) 4: 143–146.
26. Самсыгина Г.А., Фитилев С.Б., Левин А.М. Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Педиатрия.* 2006; 85 (1): 78–82.
27. Roth M, Keul R, Papakonstantinou E, et al. Characterization of intracellular signalling transduction and transcription factors involved in Broncho-Vaxom (OM-85 BV) – induced expression of interleukin-6 and interleukin-8 in human pulmonary fibroblasts. *Eur. Respir. Rev.* 1996; 6 (38): 171–175.
28. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Применение топических иммуномодуляторов в группе длительно и часто болеющих детей. В кн.: Иммунокоррекция в педиатрии: под ред. М.В. Костинова. М.: Медицина для всех, 2000: 91–99.
29. Pessey J, Megas F, Arnould B, Baron-Papillon F. Prevention of recurrent rhinopharyngitis in at-risk children in France: a cost-effectiveness model for a non-specific immunostimulating bacterial extract (OM-85 BV). *Pharmacoeconomics.* 2003; 21 (14): 1053–1068.
30. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС-19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Детский доктор.* 2000; 5: 4–7.
31. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М.: Медпрактика, 2004.
32. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Марушков В.И. и др. Клинико-иммунологическая эффективность бронхо-ваксома в комплексном восстановительном лечении детей с частыми повторными заболеваниями органов дыхания в детских дошкольных учреждениях. *Consilium Medicum (Педиатрия).* 2005; 7 (2): 5–8.
33. Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В. и др. Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа у детей высокого риска заболеваемости. *Иммунология.* 2011; 3: 146–150.
34. Паршина О.В., Мазанкова Л.Н., Малиновская В.В. и др. Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения? *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010; 4: 70–74.
35. Ferly JP, Zmiroux D, D'Ademare, et al. Controlled clinical evaluation of homeopathic treatment for flu-like states. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 1989; 27: 329–335.
36. de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, et al. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent upper respiratory tract infections. *BMJ.* 1994; 309: 1329–1332.
37. Papp R, Schuback G, Beck E. Oscillococinum in patients with influenza-like syndromes: a placebo-controlled double blind evaluation. *Br. Homeopath. J.* 1998; 87: 69–76.
38. Jacobs J, Springer DA, Crothers D. Homeopathic treatment of acute otitis media in children: a preliminary randomized placebo-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2001; 20: 177–183.
39. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Ленева И.А. Бурцева М.И. Гомеопатический препарат Оциллококцинум в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. *Трудный пациент.* 2006; 11: 65–68.
40. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Ленева И.А. и др. Натуропатические средства в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ. *Леч. врач.* 2007; 2: 76–77.
41. Казюкова Т.В., Самсыгина Г.А., Дудина Т.А. и др. Новые технологии в профилактике острой респираторной вирусной инфекции и гриппа у детей раннего возраста. *Педиатрия.* 2008; 5 (87): 91–96.
42. Казюкова Т.В., Панкратов И.В., Самсыгина Г.А. и др. Возможности семейной профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. *Педиатрия.* 2010; 89 (6): 117–122.
43. Ермилова Н.В., Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р. и др. Профилактика ОРВИ в организованных детских коллективах: способы и эффективность. *Вопр. совр. пед.* 2012; 1: 98–102.