

НАО «Медицинский Университет Астана»

УДК 616-053.2:616-092.19:616-036.21

На правах рукописи

ЖАМАНКУЛОВ АДІЛ АБУСАЛИМОВИЧ

Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии PhD

Научный консультант
доктор медицинских наук
Р.И. Розенсон

Научный консультант
доктор медицинских наук
М.А. Моренко

Зарубежный консультант
MD, PhD
associate professor
G. Meral

Республика Казахстан
Нур-Султан 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Анализ состояния проблемы рецидивирующих респираторных инфекций на современном этапе.....	13
1.2 Этиология и факторы риска рецидивирующих респираторных инфекций.....	15
1.3 Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих респираторных инфекций у детей.....	19
1.4 Коронавирусная инфекция (COVID-19): характеристика, особенности течения у детей, отдаленные последствия.....	22
1.5 Взаимодействие COVID-19 с различными респираторными заболеваниями и иммунодефицитными состояниями у детей.....	27
1.6 Повышение иммунной реабилитации при рецидивирующих респираторных инфекциях и COVID-19 у детей.....	30
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1 Общая характеристика групп пациентов.....	38
2.2 Методы исследования.....	41
2.2.1 Методы поиска литературы.....	41
2.2.2 Анамнестические данные.....	42
2.2.3 Клинические методы исследования.....	43
2.2.4 Лабораторные методы исследования.....	44
2.2.5 Инструментальные методы исследования.....	46
2.2.6 Статистические методы обработки материалов исследования.....	46
3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	48
3.1 Характеристика клинико-лабораторных обследований детей с рецидивирующими респираторными инфекциями («доковидный» период).....	48
3.2 Характеристика клинико-лабораторных обследований детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, перенесших COVID-19.	57
3.3 Характеристика клинико-лабораторных обследований детей, перенесших COVID-19.....	63
4 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДОВ ИММУННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ	69
4.1 Описание и сравнение основных клинико-лабораторных характеристик пациентов в исследуемых группах.....	69
4.2 Оценка динамики результатов применения методов иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями до и после коронавирусной инфекции.....	80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	100
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Алгоритм диагностики выявления групп риска детей с рецидивирующими респираторными инфекциями с последующей иммунной реабилитацией.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Авторское свидетельство.....	120
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Акты внедрения научно-исследовательской работы..	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Информированное согласие на участие в исследовании.....	124

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. О внесении изменений в приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года, №127 «Об утверждении Правил присуждения степеней»: утв. 24 мая 2019 года, №230.

Государственный общеобязательный стандарт послевузовского образования: приложение 8 к приказу Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 октября 2018 года, №604.

Приказ и.о. Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобразовательных стандартов и типовых профессиональных учебных программ по медицинским и фармацевтическим специальностям: утв. 31 июля 2015 года, №647.

Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят от 24 июня 2021, №52-VII.

Хельсинкская декларация рекомендации для врачей, проводящих медико-биологические исследования с участием людей: принята в Хельсинки, 1964 г., пересмотрена Токио, 1975; Венеция, 1983 г., Гонконг, 1989 г.

ГОСТ 7.1-2003. Межгосударственный стандарт (с изменениями от 2006 года). Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей» (протокол № 117 от 16.10.2020 г, одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК).

Клинический протокол диагностики и лечения «Железодефицитная анемия у детей» (проткол №64 от 25.04.2018г, одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК).

Клинический протокол диагностики и лечения «Атопический дерматит у детей» (протокол №139 от 03.06.2021 г, одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК).

Клинический протокол диагностики и лечения «Аллергический ринит» (протокол № 27 от 15.09.2017 г, одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК).

Клинический протокол диагностики и лечения «Бронхиальная астма у детей» (протокол № 111 от 13.08.2020 г, одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК).

РИ-МУА-48-20. Требования к содержанию и оформлению PhD докторской диссертации.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Рецидивирующие респираторные инфекции – определяются как частота острых респираторных заболеваний от шести и более, пневмонии от двух и более эпизодов в течение года, с подтвержденным рентгенологическим заключением. Среднего отита с частотой от четырех и более, тонзиллофарингита от трех и более раз и бронхита больше трех эпизодов в течение года.

Неспецифический иммунный ответ – первая линия защиты, которая обусловлена быстрой реакцией организма от заражения различными патогенами из окружающей среды.

Специфическая (адаптивная) иммунная система – это высокоспециализированные иммунные клетки (Т- и В-лимфоциты), которые создают индивидуальный ответ на вторжение патогена в организм человека.

Белки острой фазы – это пептиды, которые быстро увеличиваются в крови после инфекции и могут поглощать некоторые патогены.

Кальцитриол (1,25(OH)₂D₃) – активная форма витамина D, который усиливает неспецифический иммунный ответ, обеспечивает эффективную противoinфекционную защиту, участвуя в регуляции баланса между Th-1 и Th-2 клетками.

Имуноглобулины – антитела, представляющие собой молекулы гликопротеина, вырабатываемые плазматическими клетками, действуют как важнейшая часть гуморального иммунного ответа.

SARS-CoV-2 – новый тип коронавирусной инфекций, зафиксированный в декабре 2019 года, приводящий к острому тяжелому респираторному синдрому.

Опсонины – антитела, которые связываются с чужеродными микроорганизмами или клетками, делая их более восприимчивыми к фагоцитозу.

Иммунная реабилитация – комплекс мероприятий, направленных на восстановление звеньев иммунной системы, ускорение выздоровления пациента при острых состояниях, а также достижения стойкой ремиссии при различных хронических заболеваниях.

Toll-подобные рецепторы (TLR) – представляют собой класс рецепторов, которые инициируют врожденный иммунный ответ, путем определения консервативных молекулярных паттернов, для раннего иммунного распознавания патогена.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

РИ	– респираторные инфекции
ОРЗ	– острые респираторные заболевания
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
РРИ	– рецидивирующие респираторные инфекции
RRI	– recurrent respiratory infection
ДДУ	– детские дошкольные учреждения
ВДП	– верхние дыхательные пути
НДП	– нижние дыхательные пути
ЖДА	– железодефицитная анемия
IL	– интерлейкин
СРБ	– С-реактивный белок
Ig	– иммуноглобулин
IFN	– интерферон
COVID-19	– коронавирусная инфекция-2019
ACE-2	– ангиотензин-превращающий фермент 2 типа
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
SARS	– острый тяжелый респираторный синдром
MERS	– ближневосточный респираторный синдром
БА	– бронхиальная астма
ИГКС	– ингаляционные глюкокортикостероиды
ЕААСИ	– Европейская Академия Аллергологии
ПИД	– первичные иммунодефициты
PDT	– пидотимод
TLR	– Toll-подобные рецепторы
RR	– относительный риск
ДИ	– доверительный интервал
Mean	– среднее значение
SD	– Standard Deviation (Стандартное отклонение)
Me	– медиана
MBC	– мультисистемный воспалительный синдром

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Частота заболеваний органов дыхательных путей занимает одно из ведущих мест среди заболеваемости детей разных возрастных групп. Ежегодно во всем мире в развивающихся странах от респираторных инфекций, в частности, пневмонии регистрируют около 150 миллионов случаев, из них 920 000 тысяч смертей среди детей до 5 лет [1]. Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) у детей являются одной из самых распространенных причин госпитализации в стационары и частых обращений к врачам педиатрам [2].

РРИ у детей определяются как частота заболеваемости респираторными инфекциями более шести раз в год или два и более эпизодов респираторной инфекции нижних дыхательных путей, а также среднего отита с частотой от четырех и более, тонзиллофарингита от трех и более раз и бронхита больше трех эпизодов в течение года [3-5]. РРИ требуют серьезного диагностического подхода и установления причин, так как во всем мире существует проблема необоснованного назначения антибактериальных препаратов. К примеру, в Соединенных Штатах Америки (США), ежегодно в амбулаторных условиях назначают около 10 миллионов рецептов антибактериальных препаратов на лечение болезней респираторной системы, что в конечном итоге малоэффективно, так как чаще респираторные заболевания имеют вирусное происхождение [6]. Такое нерациональное применение антибактериальных препаратов ведет к нежелательным побочным эффектам, резистентности микроорганизмов, а также несет большие экономические потери [7, 8].

По последним данным научных исследований основными факторами риска РРИ являются: чрезмерно раннее посещение детских дошкольных учреждений, ранняя социализация, большое количество членов семьи, загрязнение окружающей среды, курение в семье и во время беременности, анемия, атопические заболевания ребенка, дефицит витамина D, раннее прекращение грудного вскармливания и плохое социально-экономическое положение и др. [9-11].

Постоянный контакт с множеством патогенов вызывает рецидив респираторных инфекций, иммунная система «не успевает» восстанавливаться. Патологическая цепочка вновь повторяющихся респираторных инфекций приводит к снижению ответной функций иммунной системы, резистентности организма, адаптивных и иммунобиологических защитных барьеров и формированию хронических очагов инфекций. Впоследствии, это приводит к тому, что дети с РРИ становятся, более восприимчивы к различным инфекционным заболеваниям [12].

В конце декабря 2019 года в городе Ухань, провинции Хубей (Китай) были зарегистрированы 41 случай пневмонии неизвестного происхождения с атипичным течением. 10 января 2020 года в ходе исследования был выделен новый тип коронавирусной инфекции, который быстро распространился по всей части Китая и за его пределы [13]. В феврале 2020 года исследовательская

группа международного комитета по таксономии вирусов определила данный патоген как новый тип коронавирусной инфекции-2, приводящий к острому тяжелому респираторному синдрому, как SARS-CoV-2. Так как, данный тип коронавирусной инфекции был зафиксирован в 2019 году, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) дала название коронавирусная инфекция-2019 (COVID-19) [14]. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии, так как быстрое распространение COVID-19 приняло масштабный характер [15]. Начало заболевания COVID-19 в Республике Казахстан было зарегистрировано 13 марта 2020 года. 22 марта 2020 года правительство приняло строгие карантинные меры и крупные города Казахстана были закрыты [16].

Первые случаи заражения COVID-19 среди детей были описаны в январе 2020 года в Шэньчжэне, Китай [17]. Данные многочисленных научных публикаций показали, что течение инфекции SARS-CoV-2 у детей было менее тяжелым, чем у взрослых. Лихорадка и кашель были наиболее часто наблюдаемыми клиническими симптомами у детей [18]. Что касается взрослых пациентов, то наиболее распространенными клиническими признаками были лихорадка (98,6%), усталость (69,6%), сухой кашель (59,4%) и одышка (31%) [19].

Лимфопения – является наиболее часто описываемым прогностическим маркером COVID-19, которая свидетельствует об иммунной дисфункции [20]. У пациентов, госпитализированных в Китае, снижение лимфоцитов составляло 83,2% случаев, а в другом исследований, в Ухане, также было отмечено лимфопения у 85% пациентов [21]. Есть данные, что после бессимптомного течения коронавирусной инфекции у пациентов наблюдалось снижение количества лимфоцитов, а в некоторых случаях функция лимфоцитов была низкой, даже после полного клинического улучшения [22]. В Соединенных Штатах у пациентов в тяжелом и критическом состоянии было обнаружено критическое снижение лимфоцитов [23]. Tan L. и соавт. предложили прогностическую модель подсчета лимфоцитов, где пациенты с количеством лимфоцитов менее чем 20% (10-12-й день) от появления симптомов и менее чем 5% (17-19-й день) имели плохие прогнозы по течению COVID-19 [24].

Таким образом, после перенесенной коронавирусной инфекции большинство пациентов нуждаются в иммунной реабилитации, независимо от тяжести течения заболевания. Вспышка COVID-19 значительно усилила внимание к РРИ и их профилактике. Следовательно, любой профилактический подход, способный модулировать и повышать иммунный ответ, будет иметь важное прогностическое значение. Учитывая актуальность данной проблемы и течение коронавирусной инфекции в настоящее время, разработанные на сегодняшний день методы иммунной реабилитации не учитывают индивидуальных особенностей иммунного реагирования детей. Поэтому необходимо разработать эффективные методы иммунной реабилитации детей с РРИ, так как данная группа детей более восприимчива к различным инфекционным заболеваниям, в том числе и к коронавирусной инфекции.

Цель исследования.

Повышение эффективности иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на основании выделения основных ведущих фенотипов и их течения в до и после коронавирусном периоде.

Объект исследования.

В работе исследована группа пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями до начала и в период коронавирусной инфекции, а также группа здоровых (эпизодически болеющих) детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Предмет исследования.

На основании изучения клинико-иммунологических особенностей течения рецидивирующих респираторных инфекций, оценить эффективность метода повышения иммунной реабилитации у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-anamnestические особенности формирования и течения рецидивирующих респираторных инфекций у детей в период до начала пандемии коронавирусной инфекции.

2. Сравнить особенности течения коронавирусной инфекции у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и у здоровых (эпизодически болеющих) детей.

3. Изучить распределение иммунных фенотипов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, не болевших и переболевших коронавирусной инфекцией;

4. Оценить эффективность иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, не болевших и переболевших коронавирусной инфекцией.

Методы исследования:

1. Общеклиническое исследование.

2. Анализ историй болезней.

3. Лабораторное исследование.

4. Методы статистического анализа.

5. Анкетирование пациентов и их родителей.

Научная новизна результатов исследования:

1. Впервые проведено изучение клинико-иммунологических фенотипов у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в доковидный и постковидный периоды.

2. Впервые изучены клинико-лабораторные изменения у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, перенесших коронавирусную инфекцию.

3. Впервые проведено сравнение течения коронавирусной инфекции у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и у здоровых (эпизодически болеющих) детей.

4. Впервые проведена оценка эффективности методов иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями и здоровых (эпизодически болеющих) детей, перенесших коронавирусную инфекцию.

Практическая значимость:

1. Анализ этиологических факторов и установленные клинико-диагностические критерии, позволяют своевременно выявить ведущий фенотип у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на всех этапах оказания медицинской помощи.

2. Разработан и внедрен в практику прогностический алгоритм диагностики выявления групп риска детей с рецидивирующими респираторными инфекциями в зависимости от ведущего клинико-иммунологического фенотипа с дальнейшей их иммунной реабилитацией (Приложение А).

3. Разработанная схема иммунной реабилитации позволила повысить эффективность ведения пациентов с рецидивирующими респираторными инфекциями, в том числе после перенесенной коронавирусной инфекции.

4. Результаты научно-исследовательской работы внедрены в педагогический процесс кафедры детских болезней с курсами аллергологии, гематологии и эндокринологии в виде материалов для создания ситуационных задач и практических занятий для студентов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выделенные клинико-иммунологические фенотипы позволяют распределить детей с рецидивирующими респираторными инфекциями по соответствующим фенотипам (анемический, Д-дефицитный и атопический), что требует индивидуального подхода в применении реабилитационных программ.

2. Для повышения эффективности методов иммунной реабилитации необходима коррекция ведущего фенотипа рецидивирующих респираторных инфекций (анемического, Д-дефицитного, атопического).

3. Результаты полученных исследований позволяют утверждать, что применение комбинированной терапии снижают кратность острых респираторных инфекций, сокращают применение антибактериальных препаратов, позитивно влияют на иммунологические показатели иммунного статуса в группе детей с рецидивирующими респираторными инфекциями.

4. Профиль безопасности и хорошая переносимость препаратов ОМ-85 и витамина D3, согласно оценкам шкал IMOS (со стороны врача-исследователя) и IMPSS (со стороны родителей/опекунов детей), позволяют рекомендовать данную комбинацию для профилактики рецидивирующих респираторных инфекций, а также для иммунной реабилитации детей после перенесенной коронавирусной инфекции.

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них - 6 статей в периодических изданиях Казахстана, рекомендуемых Комитетом по надзору и

аттестации в сфере образования и науки МОН РК; 2 статьи в изданиях, индексированных в информационной базе Scopus: Russian Open Medical Journal, World Journal of Experimental Medicine; 8 публикаций в материалах международных научно-практических конференций (Казахстана, Киргизии, Узбекистана, России, Китая, Эстонии). Имеется 1 авторское свидетельство от 18.10.2021 №20946 (Приложение Б) и 3 акта внедрения в практическое здравоохранение в ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8», аллергологического центра «Умит», медицинского центра «Семья» (Приложение В).

Вклад автора в проведение исследования:

Во время исследования автор принимал участие в определении тематики диссертационной работы, формировании ее методологической структуры, формулировке цели и задач, сборе материалов исследования, самостоятельно провел статистический анализ и обобщение полученных результатов, осуществил клинико-лабораторную интерпретацию данных пациентов, составление и анкетирование пациентов, анализ литературных данных по теме диссертационной работы. Автором подготовлены и опубликованы результаты исследований в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, на международных научно-практических конференциях и зарубежных изданиях.

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены на:

- 22-й международной научно-практической конференции «European Scientific Conference» (Пенза, 2020 – 7 октября);
- республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Наука и здоровье» (Семей, 2020 – 20 ноября). Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение» №6(1);
- международной научно-практической конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (Бейжинг, 2020 – 8 декабря);
- международной научной конференции: Дни науки – 2021 «COVID-19: Профилактика, диагностика и лечение», (Бишкек, 2021 – 14 апреля). Журнал Вестник КГМА им. И.К.Ахунбаева;
- 75-й международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых учёных (Самарканд, 2021 – 18 мая). Журнал Гепатогастроэнтерологических исследований №2(1);
- республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современная педиатрия. Достижения и перспективы. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Семей, 2021 – 21 мая). Научно-практический журнал «Наука и здравоохранение», сборник тезисов;
- 4th international scientific and practical conference science, education, Innovation: Topical Issues and Modern Aspects (Таллин, 2021 – 4-5 октября);
- 3-м съезде иммунологов Республики Казахстан «Актуальные вопросы клинической иммунологии», (Нур-султан, 2021 – 8-9 октября);

– 4-м международном проекте «Лучшие молодые ученые – 2021», среди научно-образовательных учреждений стран СНГ. IV Международное книжное издание (V Том) (Нур-Султан, 2021).

Структура и объём работы:

Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, разделы, описывающие материалы и методы исследования, 2 раздела собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Текст иллюстрирован 22 таблицами, 33 рисунками. Список использованной литературы включает 288 источников.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анализ состояния проблемы рецидивирующих респираторных инфекций на современном этапе

Респираторные инфекции (РИ) являются распространенной проблемой в структуре заболеваемости органов дыхания и занимают одно из ведущих мест среди часто встречающихся патологии детского возраста [25-27].

Во многих странах на долю респираторных заболеваний приходится больше случаев, чем на другие болезни [28] и поэтому острые респираторные заболевания (ОРЗ) являются основными причинами частых обращений к врачам и госпитализацией в стационары [29]. Несвоевременное лечение респираторных заболеваний приводит к различным осложнениям, формированию хронических очагов инфекций и летальности среди детей младшего возраста, которые чаще встречаются в развивающихся странах [30-32].

Например, в Казахстане ежегодно регистрируют до 1,2 миллионов случаев РИ в год, из них около 70% приходится на детей от общей заболеваемости [33, 34]. По данным ВОЗ в 2016 году в мире было зафиксировано около 2,38 миллионов случаев смертности от заболеваний нижних дыхательных путей - пневмонии, среди детей до 5 летнего возраста. Из них известно, что почти 50% смертей приходится на страны Африки. В Юго-Восточной Азии процент смертей детей до 5 летнего возраста достигает 23% [35-37].

В развитых странах респираторные заболевания верхних дыхательных путей занимают около 20% всех посещений к врачам педиатрам и значительно повышаются до 70% в период эпидемиологических вспышек. Рецидивирующие инфекции у детей остаются самой распространенной патологией, на их долю приходится более 90% обращений в амбулаторию. Их рост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от уровня социально-экономического развития и климатической зоны. Спрос на антибактериальные препараты на лечение этих заболеваний составляет 75% мирового спроса [38, 39]. Вследствии этого, при частом и неправильном назначении антибактериальных препаратов формируется антибиотикорезистентность [40, 41].

Повторные и многократные РИ снижают иммунную резистентность организма ребенка, тем самым «формируя» группу детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [42-44].

Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ), за рубежом более известный термин как «Recurrent respiratory infections», или сокращенно в научной литературе – RRI [45, 46] – определяется, по мнению большинства ученых, как частота ОРЗ более 6 раз в год [47], пневмонии 2 и более эпизодов в течение года, с подтвержденным рентгенологическим заключением [48, 49]. Рецидивирующий средний отит у детей встречается с частотой от 3 эпизодов в течение 6 месяцев или 4 и более эпизодов в течение года, рецидивирующий

тонзиллофарингит 3 и более эпизодов, рецидивирующий бронхит больше 3 эпизодов в течение 12 месяцев [50, 51].

К примеру, в Китае к категории РРИ можно отнести, если ребенок болеет свыше 7 раз год до 2 лет и более 5 раз в возрасте от 5 до 14 лет [52]. В Центральной и Южной Америке критериями для РРИ считается, кратность РИ не менее 6 раз в год или не менее 3 раз – заболевания нижних дыхательных путей (пневмонии) в году. В странах Европы РРИ – идентифицированы как кратность РИ не менее 6 раз в течение года [53], а в практике педиатров Великобритании от 8 и более раз [54]. В отечественной литературе, нет четких критериев по кратности ОРЗ, но по мнению большинства авторов, для того чтобы включить детей в категорию РРИ, частота ОРЗ у детей до 1 года должно составить от 4 и более случаев в год, в 1-3 года – 6 и более, в возрасте 4-5 лет – 5 и более раз и дети старше 5 лет – 4 и более эпизодов в году [55, 56].

Отмечено, что повторные эпизоды данных заболеваний являются также и экономической проблемой для общества, потому что заболеваемость отражается на частоте пропусков детей от учебных занятий, а также «отгулов» на работе у родителей [57].

Частота РРИ в разных странах составляет от 5 до 75%. В западных странах РРИ составляют около 25% среди детей 1 года жизни, 18% в возрасте от 1 до 4 лет [58]. Касательно, мнения отечественных авторов, наибольшая кратность РРИ приходится на возраст 2-3 лет, что составляет 10-15% и с возрастом ребенка процентное соотношение снижается до 3% [59]. В то же время, некоторые авторы приводят высокие показатели частоты РРИ до 65-75% [60].

По данным других исследований пик заболеваемости РРИ приходится на возраст от 6 месяцев до 1 года, так как, в это время прекращается грудное вскармливание и идет выработка собственных антител. Такие причины как, неполная зрелость иммунной системы, влияние факторов окружающей среды, период ранней социализации, когда ребенок начинает посещать детские дошкольные учреждения (ДДУ), где контактируя с другими детьми, он сталкивается с различными патогенами, которые влияют на частоту РИ. В особенности часты рецидивы у детей, которые впервые поступают в детский коллектив: у таких детей РРИ в 1-й год составляет 40-50%, ко 2-му году снижается до 15-20%, на 3-м – до 5-10% [61, 62]. В шведском когортном исследовании Hedin К. и соавт., которое было проведено в Нидерландах, было подтверждено, что чем раньше идет ранняя социализация ребенка, т.е. посещение детских центров, тем выше кратность обращения к врачам и назначение антибактериальных препаратов, по сравнению с детьми, которые посещают те же детские центры намного позже [63].

РРИ способствуют формированию хронических очагов инфекций, при котором снижается иммунологическая резистентность, иммунобиологические защитные барьеры и адаптационные механизмы организма [64].

Таким образом, РРИ являются актуальной темой в современной практике педиатра и врачей общей практики (за границей более известны как GP –

General Practitioner), так как на сегодняшний день они имеют высокий процент встречаемости среди всех детских заболеваний. Своевременное диагностирование РРИ у таких детей способствует улучшению качества жизни и профилактики формирования хронических заболеваний.

1.2 Этиология и факторы риска рецидивирующих респираторных инфекций

В настоящее время известно свыше 400 различных инфекционных агентов, вирусов, бактерий и грибов, которые вызывают различные респираторные заболевания. РИ чаще поражают верхние дыхательные пути (ВДП) и имеет (примерно 80%) вирусную этиологию. Преимущественным этиологическим фактором являются вирусы, такие как *Rhinoviruses*, *Coronaviruses*, *Respiratory syncytial virus (RSV)*, *Influenza* и *Parainfluenza*, *Adenoviruses*, *Herpesviridae*. Поражения нижних дыхательных путей (НДП) инфекционными агентами составляют около 10-30%. Среди возбудителей, чаще встречаются, такие как *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pneumoniae (pneumococcus)* [65, 66]. Нередки случаи, выявления у пациентов смешанного типа инфекций – 2 и более возбудителей [67].

В Galveston (Техас, Соединенные Штаты), в Национальном центре научных исследований, было проведено исследование, по результатам которого было выявлено, что наибольшее влияние в структуру респираторной заболеваемости во всех возрастных группах вносят *Rhinoviruses* – 30-50% случаев, вирусы *Influenza* составляют 5-15% случаев РИ, *Coronaviruses* - до 15%, а *RSV*, *Parainfluenza*, *Adenoviruses* и *Enteroviruses* встречаются значительно реже (менее 5%). Примерно, в 5% случаев у пациентов выявляются более двух респираторных вирусов, а в 20-30% случаев возбудителя не удается выявить [68].

В отечественных же публикациях среди условно-патогенных микроорганизмов у детей в возрасте от 3 до 6 лет с РРИ, в значимом количестве был выявлен *Staphylococcus aureus* – в 38 и в 25% случаев был обнаружен среди школьников ($p < 0,01$). У детей до 11 лет *Streptococcus pneumoniae* составил 6%, *Haemophilus influenzae* 5%, *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* – у 4% детей. В группе детей до 3 лет было выявлено *Klebsiella pneumoniae* у 3%, *Pseudomonas aeruginosa* – у 2% детей [69].

У детей с РРИ в возрасте от 1 года до 6 лет в 75% случаев идентифицирована активная герпесная инфекция, от 3 до 6 лет стрептококковая, что составила 16%, в 10% – микоплазменная, а в 4% случаев – хламидийная инфекций [70, 71].

Касательно, микробиомы ВДП у детей с РРИ, установлено, что состав ее изменяется в зависимости от формы, длительности и стадии заболевания [72]. Развитие повторных эпизодов инфекций сопровождаются поэтапными изменениями микробиоценоза слизистых оболочек ВДП, которое характеризуется заселением патогенными грамположительными бактериями,

постепенным вытеснением их монокультурой золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) и последующим замещением его на грамотрицательную флору сложных ассоциаций [73]. В конечном итоге, через измененную слизистую оболочку верхних отделов респираторного тракта идет всасывание бактериальных эндотоксинов в кровь [74, 75].

В исследовании, продемонстрированном Li L. и соавт., было выявлено значительное отклонение в микробиоме у детей с РРИ [76]. Респираторный микробиом был описан как имеющий защитную роль против РИ вирусного происхождения, препятствующим различным осложнениям. Эти механизмы до сих пор являются объектом интенсивного изучения. Важную роль, также играют симбиотические бактерии *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, которые могут иметь защитные свойства слизистых ВДП в раннем возрасте. Противоположно этому, относительное обилие *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus* было связано с повышенным риском развития РРИ и воспалительных осложнений у детей. Как было показано в исследовании Тео S.M. и соавт., что эти микроорганизмы помимо частых рецидивов РИ, могут вызывать аллергическую сенсibilизацию и астму в более позднем возрасте [77].

В когортном исследовании ученых Bosch A.A. и соавт., было показано, что дети, испытывающие большее количество РИ в первый год жизни, имели отклоняющуюся траекторию развития микробиоценоза респираторного тракта, по сравнению с детьми, которые реже болели. У этих пациентов наблюдалось снижение количества бактерий *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, а также быстрое увеличение числа *Moraxella catarrhalis* с раннего периода жизни [78]. Аналогичное исследование было отмечено у Robinson P.F.M. и соавт., где сообщалось, что наиболее часто у детей с рецидивирующими хрипами были высеяны следующие бактерий: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus influenza* [79].

К наиболее распространенным причинам, которые способствуют РРИ относятся следующие факторы риска [80]:

- ранняя социализация и посещение ДДУ;
- раннее прекращение грудного вскармливания;
- отягощенный семейный анамнез по atopическим заболеваниям;
- братья и сестры школьного возраста;
- большое количество людей в семье;
- курение в семье, курение во время беременности;
- низкий вес при рождении или преждевременные роды;
- сырость и плесень в домашних условиях;
- плохие социально-экономические условия;
- факторы окружающей среды;
- стрессовые факторы и интенсивные физические нагрузки;
- сопутствующие фоновые патологии ребенка (анемия, atopические/аллергические заболевания, дефицит витамина D);
- анатомо-физиологические отклонения в дыхательной системе и др.

РРИ и ДДУ

Дети, которые посещают ДДУ в более раннем возрасте (младше 2 лет) имеют высокий риск ОРЗ, по сравнению с теми, кто посещает позже. Примерно, 70% детей посещают ДДУ в раннем возрасте, и около 75% из них начинают страдать от РРИ в течение первого года пребывания в детских учреждениях. Ранняя социализация может, с одной стороны, ускорить приобретение иммунологического опыта, но, с другой стороны, это требует экономических затрат на лечение частых заболеваний, из-за несовершенной иммунной системы ребенка, раннее назначение антибактериальных препаратов в дальнейшем может привести к риску развития бронхиальной астмы [81, 82] и различных аллергических заболеваний. Чем младше возраст ребенка и скуденность детского коллектива, тем чаще он будет болеть РИ [83-85].

РРИ и атопия

Отягощенный семейный анамнез по атопическим/аллергическим респираторным заболеваниям в значительной степени связан с повышенным риском рецидивирующих хрипов у детей [86, 87]. Атопические заболевания встречаются у 15-20% детей, это вызывает хроническое воспаление дыхательных путей, которое способствует присоединению различных патогенов к респираторному эпителию и развитию повторных респираторных инфекций [88, 89]. При этом дыхательные пути более восприимчивы к инфекционным агентам, особенно к вирусам. Связь между атопией и РРИ была оценена в нескольких исследованиях, где было отмечено, что атопия является частым заболеванием среди детей с РРИ, и вполне вероятно, что атопия является провоцирующим фактором для РРИ. Дети, страдающие аллергическими заболеваниями имеют частые РРИ и различные осложнения [90-92].

РРИ и сопутствующие фоновые состояния (анемия, дефицит витамина D)

В рандомизированном контролируемом исследовании Ramakrishnan К. и соавт., было выявлено, что у детей в возрасте от 9 месяцев до 16 лет с железодефицитной анемией (ЖДА) возрастал риск РРИ. В основной группе ЖДА составила 80%, а в контрольной 82%. В результате исследования дети с ЖДА в 5,7 раз были более восприимчивы к РИ нижних дыхательных путей, по сравнению с группой детей у кого не было анемии [93, 94].

В рандомизированном, двойном слепом исследовании, которое проводилось в Шри-Ланке, сравнивали связь между РРИ и анемией. В исследуемую группы были набраны дети в возрасте от 5 до 10 лет. В основной группе были дети в анамнезе которых были частые РИ. Общая распространенность по анемии составила 52,6%. Одна группа получала препараты железа, другая плацебо в течение 8 недель. В итоге, в группе детей, кто получал препараты железа, значительно снизилась заболеваемость по частоте РИ ($P < 0,001$) [95].

С РРИ были связаны нарушения метаболизма железа [96]. В настоящее время, существуют исследования, подтверждающие необходимость скрининга

состояния уровня железа в сыворотке крови в возрасте от 9 месяцев до 1 года, которые также могут повлиять как ассоциированные факторы риска РРИ. Этот факт играет немаловажную роль, поскольку есть исследования, которые указывают на гипотезу о том, что недостаточно подобронная дозировка препаратами железа может быть фактором риска возникновения РРИ [97, 98].

Известно, что витамин D ингибирует пролиферацию и индуцирует дифференцировку клеток различных линий, а также имеет значение для регенерации эпителиального барьера и созреванию иммунных клеток. Иммуномодулирующий эффект витамина D включает переключение между клеточно-опосредованным ответом (Th1) и гуморальным иммунитетом (Th2). Он активирует макрофаги и выработку противомикробных пептидов, эпителиальными и иммунными клетками, что имеет немаловажное значение для нейтрализаций бактериальных или вирусных инфекций. Исследования показывают, что возникновение ОРЗ, гриппа часто связано с дефицитом витамина D [99-101].

Иммуномодулирующая роль витамина D, доказывает его высокое содержание рецепторов витамина D (VDR) в макрофагах, дендритных клетках, Т- и В- лимфоцитах, которые играют важную роль в борьбе с бактериями, аутоиммунными и хроническими воспалительными заболеваниями [102-104]. Дефицит витамина D увеличивает кратность респираторных заболеваний [105-107]. Проведенный нами ретроспективный анализ показал, что у детей с РРИ часто встречается анемия и дефицит витамина D [108].

В последнее десятилетие актуальность витамина D сильно возросла. Было проведено множество научных исследований, рекомендаций и гайдлайнов [109-111]. Но, есть и обратный эффект витамина D. При его бесконтрольном применении возникает избыток витамина D (гипервитаминоз D) с его токсическими свойствами [112].

При длительном приеме витамина D в больших дозах (>150 нг/мл) возникает экзогенная его интоксикация, которая сопровождается тяжелой гиперкальциемией и гиперкальциурией [113]. В литературном обзоре было проанализировано 27 клинически подтвержденных случаев интоксикации витамином D. При этом основными клиническими симптомами были тошнота, рвота у 85,7%, отсутствие аппетита – 57,1%, потеря в весе – 47,6%, сильная жажда, частое мочеиспускание – 38% и задержка стула в 33,3%. Отдаленным осложнением при избыточных применениях витамина D явилось отложение солей кальция в почках (нефрокальцинозов) у 25,9% [114].

В исследовании Chambellan-Tison С. и соавт., был описан случай чрезмерного приема витамина D у 4 месячного ребенка со всеми клиническими признаками, которые были описаны выше. Осложнением данного гипервитаминоза D было отложение солей кальция в почечных канальцах без нарушения его функций [115].

Таким образом, вышеуказанные этиологические факторы, такие как влияние нарушения собственной микробиомы слизистых ВДП (пусковой фактор в патогенезе всех оппортунистических инфекций), наследственно-

генетические изменения, состояние нервной системы ребенка (преждевременные роды, гипоксия плода, незрелость терморегуляции, что в последствии ведет к нарушению адаптации к факторам окружающей среды), иммунодефицитные состояния, аллергические заболевания, загрязнение окружающей среды, курение в семье, различные стрессовые и физические влияния, хронические очаги инфекции и др. – все это в совокупности является пусковым механизмом развития РРИ [116-119].

1.3 Клинико-иммунологические аспекты рецидивирующих респираторных инфекций у детей

Врожденный (неспецифический) иммунный ответ – это первая линия защиты, которая обусловлена быстрой реакцией организма от заражения различных патогенов из окружающей среды [120]. Плотно расположенные эпителиальные клетки выделяют антимикробные пептиды, которые предотвращают проникновение микроорганизмов в кожу и слизистые дыхательных путей [121]. Нейтрофильные гранулоциты или нейтрофилы – специализируются на фагоцитозе, т.е. поглощений патогенов (бактерий, грибов и простейших) и продуктов распада тканей организма. Эозинофилы и базофилы участвуют в патогенезе различных аллергических реакций. Моноциты, такие как макрофаги и дендритные клетки [122], представляют фрагменты проглоченных патогенов клеткам специфической (адаптивной) иммунной системы [123, 124]. Они также продуцируют провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL-1, IL-6), фактор некроза опухолей – альфа (TNF- α) и хемокины. Система комплемента состоит из белков плазмы, которые действуют как опсонины – антитела или другие вещества, которые связываются с чужеродными микроорганизмами или клетками, делая их более восприимчивыми к фагоцитозу. Белки острой фазы – это пептиды, которые быстро увеличиваются в крови после инфекций и могут поглощать некоторые патогены. Некоторые из этих белков, такие как С-реактивный белок (СРБ), определяются в крови в качестве маркеров воспаления [121, p.600; 124, p.924].

Специфическая (адаптивная) иммунная система, состоящая из лимфоцитов (Т- и В-лимфоцитов) – это высокоспециализированные иммунные клетки, которые создают индивидуальный ответ на вторжение патогена в организм человека. Реакция обеспечивает длительный иммунный ответ против патогенов. Т-клетки созревают в тимусе и обеспечивают клеточный иммунитет, а В-клетки в костном мозге, вырабатывают иммуноглобулины (Ig) – антитела, представляющие собой молекулы гликопротеина, вырабатываемые плазматическими клетками, действуют как важнейшая часть гуморального иммунного ответа, специфически распознавая и связываясь с определенными антигенами, такими как бактерии или вирусы, способствуя их уничтожению [124, p.924; 125].

Особенностью работы иммунной системы детей в возрасте до 6 лет является повышенная пролиферативная активность лимфоцитов. Количество недифференцированных лимфоцитов Т-хелперов (Th0) у детей больше, по

сравнению с взрослыми, что обуславливает высокий уровень цитотоксичности. Эти факторы, в совокупности характеризуют высокую восприимчивость организма к различным инфекциям и менее дифференцированным иммунным ответом [126].

Иммунный ответ детей на различные патогены может быть разнообразным, в связи с возрастными особенностями созревания иммунной системы [127]. Как правило, у детей с РРИ, нет существенных изменений в иммунной системе и ее функционирований. Чаще вторичный постинфекционный характер этих изменений подтверждает сочетание 2 и более нарушений в иммунной системе. У 19% детей с РРИ наблюдались нарушения в продуцировании специфических антител, несмотря на нормальный уровень IgG [128]. Вполне вероятно, что все наблюдаемые неспецифические изменения иммунной системы связаны с частыми РИ. Различные инфекции (особенно вирусные) могут влиять на иммунный ответ, цитокиновые реакции и фагоцитоз. РРИ могут привести к более глубокой, индуцированной вирусом, иммунной дисфункции, так как иммунная система ребенка не успевает в полной мере восстановиться, что способствует рецидивированию инфекции [47, p.13-18; 128, p.210].

В исследовании Raniszewska A. и соавт., где оценивались иммунологические отклонения детей с РРИ, было снижено абсолютное количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и нейтрофилов. В этом исследовании применялся хемоллюминисцентный метод анализа активности гранулоцитов, для оценки неспецифического иммунного ответа. В результате у детей со сниженной хемиллюминесценцией – снижение нейтрофилов встречалось чаще, чем у детей с нормальным или повышенным хемиллюминесцентным ответом ($p < 0,05$) [129].

С РРИ может быть связана нарушенная реакция нейтрофилов на патогенные микроорганизмы, где они играют важную роль в индукции неспецифического иммунного ответа в защите организма от патогенных бактерий. Диагностической оценкой должно быть измерение абсолютного количества гранулоцитов и их морфологический анализ. При РРИ снижается адгезия лейкоцитов, дефицит миелопероксидазы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (защищает внутриклеточные структуры от свободных радикалов и перекисных соединений) и синдром повышенного IgE [130, 131].

В научном труде Pasternak G. и соавт., где исследование было посвящено изучению IgG и его подклассов у детей с РРИ, было обнаружено дефицит общего IgG – 12,2%, IgA – 8,4% и IgM у 7,4% детей ($p < 0,05$). Дефицит IgG (в частности подкласса IgG-1) у детей с РРИ встречался чаще, чем дефицит IgA и IgM [132].

Munteanu A. и соавт. исследовали иммунофенотипированием Т- и В-лимфоциты у детей с РРИ для оценки состояния иммунных клеток методом цитометрии. В 70% случаев у детей с РРИ уровень иммуноглобулинов был в пределах нормы, у 30% отмечалось умеренное снижение или же повышение иммуноглобулинов. Касательно, периферических иммунных клеток Т- и В-

лимфоцитов, NK-клеток (натуральные киллеры), то в них была дисфункция в иммунном ответе. РПИ у детей приводили к снижению клеточного иммунного ответа, уменьшению количества CD8+ Т-клеток [133].

По данным обзоров литературы при РПИ наблюдались следующие изменения: дефект интерлейкин-4-рецептор-ассоциированных фосфокиназ (IRAK4), снижение IL-2, частичный дефицит IgG, IgA, недостаточный хемотаксис гранулоцитов, сниженная антимикробная активность, незначительное снижение количества CD4+, CD8+, CD19+ и NK-клеток [134, 135].

Дополнительно, при РПИ было отмечено нарушения процессов выработки собственных интерферонов (IFN), что играет важную роль в защите от вирусных инфекций организма. Некоторые результаты показывают, что дендритные клетки у часто болеющих детей нарушают свою способность секретировать IFN в ответ на РИ. При РПИ синтез γ -IFN был снижен в 3,3 раза, а уровень α -IFN снижен более чем на 2,4 раза. Сезонные ритмы IFN при РПИ снижены во всем периоде времени, в то время, когда у детей, не относящиеся к данной категории, синтез IFN намного выше в эпидемиологический период РИ (осень, зима) [136, 137].

Факторы риска, которые были описаны ранее, непосредственно имеют прямое влияние на иммунную систему детей. Например, при дефиците железа происходят следующие изменения в иммунной системе: снижается пролиферация Т-клеток, IL-2, γ -IFN, IgA [138, 139]. В исследовании Hassan T.H. и соавт. при желездефиците было снижение IgG и IL-6 в основной группе и не было существенной разницы между пациентами в контрольной группе в отношении уровней IgA и IgM [140].

В иммунной системе быстрая дифференцировка и созревание моноцитов в более зрелые фагоцитарные макрофаги осуществляется под воздействием витамина D [141]. Многочисленные исследования подтверждают, что кальцитриол (1,25(OH)₂D₃ – активная форма витамина D) усиливает неспецифический иммунный ответ. Рецепторы к кальцитриолу, располагаются на многих клетках иммунной системы (Т-лимфоцитах, макрофагах, в лимфоцитах тимуса и CD8+ клетках) [142-144]. Кальцитриол является модулятором фенотипа Т-хелперов, обеспечивая эффективную противoinфекционную защиту, участвуя в регуляции баланса между Th-1 и Th-2 [145].

В плане клинических проявлений РПИ у детей, в нашем ретроспективном исследовании основными клиническими симптомами были кашель 97,9%, повышение температуры тела 79,5%, отсутствие аппетита, слабость, вялость – 86,7%, заложенность носа 68,3% [146]. Дети с РПИ представляют широкий спектр клинических проявлений РИ. Нужно дифференцировать и исключить основную патологию. Так, например, частые рецидивирующие пневмонии нередко встречаются у детей с РПИ и являются показанием к проведению потового теста, с целью исключения муковисцидоза [147]. Пневмонии, поражающие более одной доли легкого, могут быть вызваны заболеваниями,

такими как первичный или вторичный иммунодефицит, аспирация, астма [148]. Пассивное курение, аллергические реакции различного генеза и анатомические изменения часто приводят рецидивирующему среднему отиту [149]. Рецидивирующий фаринготонзиллит связан с нарушением микрофлоры ротовой полости и глотки, вследствие чего возникает снижение барьерной функции слизистых [150]. Хронический кашель имеет несколько причин, включая аллергию, аспирацию, гиперактивность бронхов, и постназальный затек слизи и др. [151].

Таким образом, иммунологические нарушения при РРИ носят обратимый характер, при своевременной диагностике и правильном лечении. При более серьезных и частых осложнениях нужно в первую очередь исключать истинный иммунодефицит, что при РРИ встречается редко. Первопричиной РРИ является возраст ребенка, так как гуморальная и клеточная иммунная система совершенствуется к 5-6 годам. При неправильной диагностике и лечении РРИ возникают хронические заболевания, что приводит к более глубокой дисфункции иммунной системы у детей.

1.4 Коронавирусная инфекция (COVID-19): характеристика, особенности течения у детей, отдаленные последствия

По официальным данным ВОЗ в конце декабря 2019 года в городе Ухань, столице провинции Хубей (Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии неизвестного происхождения. Предположительно, случаи были связаны с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань. 7-10 января 2020 года в ходе исследования был выделен новый штамм, который получил временное название новый тип коронавирусной инфекции (2019 Novel Coronaviruses – 2019-nCov) [152, 153]. 11 февраля 2020 года исследовательская группа международного комитета по классификации вирусов определила данный патоген как новый тип коронавирусной инфекции-2 (SARS-CoV-2), который приводил к острому тяжелому респираторному синдрому. ВОЗ дала название коронавирусная инфекция-2019 (COVID-19 – Corona Virus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019) [154, 155]. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии, так как быстрое распространение COVID-19 во всем мире приняло масштабный характер [15, p.157-160].

Республика Казахстан на юго-востоке тесно граничит с Китаем. Первый подтвержденный случай COVID-19 был зарегистрирован в городе Алматы 13 марта 2020 года. 22 марта 2020 года правительство Республики Казахстан приняло строгие карантинные меры. В результате чего крупные города Алматы, Нур-Султан, Шымкент были закрыты. Были отменены все наземные и воздушные рейсы, введены ограничения по передвижению граждан. Все образовательные учреждения были переведены на онлайн-обучение. По всей стране были развернуты инфекционные и провизорные стационары в борьбе с коронавирусной инфекцией. Протоколы лечения были разработаны в соответствии с международными рекомендациями [156, 157].

Известно, что коронавирусная инфекция поражает людей и животных. В природе существует 43 вида коронавируса. 7 видов из которых, поражают человека: 4 типа коронавируса (229E, NL63, OC43 и HKU1), чаще поражают верхние дыхательные пути у человека и имеют легкое клиническое течение [158]. Другие же 3 типа – MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus - ближневосточный респираторный синдром), SARS-CoV и SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus), поражают нижние дыхательные пути с развитием тяжелой пневмонии. SARS-CoV-2 принадлежит к роду бетакоронавирусов [159, 160].

В литературе сообщается, что проникновение вируса в клетку-хозяина происходит через рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (ACE2). Ранее изученные работы подтверждают, что SARS-CoV поражает дыхательные пути (альвеолярные, эпителиальные клетки, сосудисто-эндотелиальные клетки и макрофаги в легких), желудочно-кишечный тракт, почки, которые имеют высокую экспрессию ACE-2. В некоторых органах различные типы клеток имеют различную экспрессию. Например, в легких клетки альвеолярного эпителия имеют более высокие уровни экспрессии ACE-2, чем клетки бронхиального эпителия, в клетках печени в гепатоцитах, клетках Купфера или эндотелиальных клетках ACE-2 не экспрессируется, но обнаруживается в холангиоцитах, что в некоторой степени может объяснить повреждение печени [161-163]. В свою очередь ACE-2 участвует в регуляции ренин-ангиотензиновой системы [164], дисфункция которой ведет к нарушению артериального давления, водно-электролитного баланса, увеличению воспалительного процесса и повышению проницаемости сосудов в дыхательной системе.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки организма, с последующим ее разрушением, запускает механизмы активации макрофагов, моноцитов, Т- и В-клеток, высвобождения цитокинов в ответ на инфекционный процесс [165].

По лабораторным данным пациентов часто регистрировалось сниженное количество лимфоцитов, что является прогностическим маркером течения коронавирусной инфекции, которая свидетельствует о дисфункции иммунной системы [166-168]. В исследовании пациентов, госпитализированных в Китае, снижение лимфоцитов составляло 83,2% случаев [19, p.1061-1069; 21, p.1708-1720]. В другом исследовании, в Ухане, также было отмечено снижение количества лимфоцитов у 85% пациентов [22, p.475-481]. В Сингапуре у 40% было отмечено лимфопения в периферической крови. При этом было зарегистрировано, что даже через 11 недель уровень лимфоцитов оставался ниже нормальных референсных значений [169, 170]. В США у пациентов, в тяжелом и критическом состоянии, было обнаружено сниженное количество лимфоцитов ниже нормы [171]. Также ученые-исследователи предложили прогностическую модель расчета лимфоцитов, где пациенты с количеством лимфоцитов менее чем 20% (10-12-й день) от появления симптомов и менее чем 5% (17-19-й день) имели плохие прогнозы по течению COVID-19 [172].

Wynants L. и соавт., сравнили наиболее важные предикторы тяжести течения заболевания в 7 исследованиях (более 1330 пациентов), при этом выделив СРБ, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и лактатдегидрогеназу (ЛДГ) в качестве основных прогностических биомаркеров [173]. В мета-анализе 30 исследований (53 000 пациентов) были выявлены пациенты с плохим прогнозом течения COVID-19 на ранней стадии. Наиболее последовательными результатами в различных исследованиях были повышенные уровни СРБ, ЛДГ и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов в крови [174, 175].

По данным исследования Dong Y. и соавт., в журнале «Pediatrics», было обследовано 2143 детей с клиническим подозрением на COVID-19, из них у 731 (34,1%) вирус был подтвержден лабораторно. Течение симптомов COVID-19 у детей проявлялись легче, чем у взрослых. Чаще симптомы были очень схожи с ОРЗ [176]. Мета-анализ 3600 пациентов показал, что основными симптомами у детей были лихорадка (83,3%), кашель (60,3%), слабость/вялость (38,0%). Бессимптомное течение отмечалось у 15,8% [177]. Лихорадка и кашель являются основными симптомами у детей [178]. В другом исследовании сообщалось, что кашель присутствовал у 48,5% пациентов, гиперемия зева у 46,2%, лихорадка была обнаружена у 41,5%, одышка была отмечена у 28,7%, а такие симптомы как диарея и заложенность носа были установлены только у 10% детей [179]. В то время, у взрослых пациентов, распространенными клиническими признаками были лихорадка (98,6%), недомогание (69,6%), сухой кашель (59,4%) и одышка (31%) [180].

По степени тяжести COVID-19 условно было разделено на [181, 182]:

- бессимптомное течение: при котором ПЦР-тест на COVID-19 положительный, но нет клинических симптомов;
- легкой степени: симптомы схожи как при ОРВИ. Отмечаются температура, кашель, заложенность носа, слабость/вялость, боль в горле. У некоторых детей может наблюдаться тошнота, рвота, диарея. Нет изменений со стороны легочной системы;
- средней степени: осложняется пневмонией, температурой, кашлем, появляются хрипы в легких (чаще влажные), нет выраженной одышки, сатурация в пределах нормы. При компьютерной томографии легких нет существенных изменений;
- тяжелой степени: к вышеперечисленным жалобам присоединяются диарея, тошнота, одышка, центральный цианоз, снижение сатурации ниже 92%;
- критическое течение: резкое ухудшение состояния, дыхательная недостаточность, развитие респираторного дистресс-синдрома, недостаточная функция миокарда, нарушение свертывающей системы крови, острая почечная недостаточность.

В целом, иммунная система детей и взрослых отличаются друг от друга как составом и количеством иммунных клеток, так и способностью иммунной системы реагировать на различные патогены [183]. Одна из гипотез более мягкого течения COVID-19 у детей является одновременное присутствие

других вирусов в слизистой оболочке легких и дыхательных путей, что может быть конкуренцией для роста SARS-CoV-2 [184]. Это согласуется с данными о том, что чем длительнее вирусная нагрузка COVID-19, тем тяжелее его течение [185]. Другая возможная теория, для умеренного течения инфекции COVID-19 у детей, связана с различиями в экспрессии рецептора ACE-2 (через которую вирус проникает в клетку хозяина). Как было сказано ранее, данный рецептор экспрессируется в дыхательных путях, легких и кишечнике. У детей это может быть объяснено меньшим количеством рецепторов ACE-2, по сравнению с взрослыми [186, 187]. Несмотря на то, что дети имеют менее тяжелое течение COVID-19, они способны передавать вирус, даже будучи бессимптомными [188, 189].

Но, тем не менее существуют беспокойства, по поводу отдаленных последствий COVID-19 у детей – это, мультисистемный воспалительный синдром (MBS) и долгосрочные последствия после перенесенной COVID-19 (постковидный синдром). Изучаемые данные по постковидному синдрому в последнее время расширяются. Так, например, в недавнем систематическом обзоре Valentina Fainard и соавт. (2022) были приведены данные по отдаленным последствиям коронавирусной инфекции у детей (зарубежом используют термин «long COVID» или «post-COVID»). Рассмотрим самые основные аспекты данного исследования. MBS у детей по исследованию автора насчитывает 783 зарегистрированных случаев по всему миру, который характеризуется чаще поражением желудочно-кишечного тракта, кожи, слизистых оболочек и сердечно-сосудистой системы. Клинически напоминает болезнь Kawasaki с активацией макрофагальной системой и токсическим шоком [190].

По данным этого исследования отдаленные последствия после перенесенной коронавирусной инфекции составляют от 4 до 66%. Основными симптомами были: бессонница (18,6%), головная боль (10,1%) и сниженная концентрация внимания (10,1%), которые отмечались у симптоматических, так и у бессимптомных детей во время острой фазы инфекции. Данные симптомы сохранялись в 42,6% случаев через 120 дней после постановки диагноза [190, p.285-1 – 285-12].

Автор сообщает, что первые симптомы постковидного синдрома были обнаружены у шведских детей, которые продолжались на протяжении 6-8 месяцев, а одному ребенку потребовалась госпитализация, так как был у него диагностирован перикардит. Шведская серия случаев с пациентами выявила наличие психоневрологических симптомов длительного COVID-19. Головные боли, трудности с концентрацией внимания и головокружение были зарегистрированы у четырех пациентов, потеря памяти и депрессия у трех пациентов и нарушения сна у двух пациентов. А у 129 (66, 6%) детей из Италии по меньшей мере сохранялся один симптом после 4 месяцев перенесенной COVID-19, несмотря на легкое или бессимптомное течение. Чаще распространены были также психоневрологические симптомы, такие как головная боль (78,6%), отсутствие концентрации внимания (60,6%),

раздражительность (51,4%), головокружение (48%), снижение памяти (45,9%), трудности с выполнением повседневных задач (40%). Кроме того, родители сообщали о сниженной трудоспособности (83,3%), настроения (58,8%), сна (56,3%) и аппетита (49,6%). Автор привел исследования российских ученых, где сообщалось о 518 детей (средний возраст 10,4 лет), где у 24,7% сохранялись длительные симптомы в течение 6-7 месяцев после COVID-19, а в Израиле у 90 детей длительность симптомов составило от 1 до 8 месяцев [190, р. 285-1 – 285-12].

В США была создана онлайн-платформа *LongCOVIDkids* для родителей 510 детей, где они сообщали о состоянии их детей. В исследование были включены только дети с симптомами, длящимися более 4 недель. Средняя продолжительность симптомов составила 8,2 месяца, где у 25,3% были отмечены постоянные и длительные симптомы COVID-19, у 49,4% - преходящие симптомы, а у 19% - симптомы вновь повторялись даже на фоне хорошего самочувствия [191]. Valentina Fainard и соавт., сообщают про исследование в Латвии, где приняло участие 236 педиатрических пациентов. У 70% детей отмечался один симптом через 6 месяцев после коронавирусной инфекции, а 50% - два или три сохраняющихся симптома (усталость (25,2%), раздражительность (24,3%), лабильность настроения (23,3%), головные боли (16,9%), ринорея (16,1%), кашель (14,4%), отсутствие обоняния (12,3%)) [190, р. 285-1 – 285-12].

Таблица 1 – Распространенность клинических симптомов в постковидном периоде

Поражение органов-мишеней	Проявление симптомов
Сердечно-сосудистая система	- стеснение в груди/ боль в области сердца (1-31%) - учащенное сердцебиение (4-18%)
Дерматологические нарушения	- кожные высыпания (2-52%)
Желудочно-кишечный тракт	- диспептические нарушения (5-70%) - боли в животе (1-76%) - диарея (2-24%) - тошнота/рвота (2-24%) - снижение аппетита/потеря веса (2-50%)
Мышечная система	- миалгии/артралгии (1-61%)
Нервная система	- «затуманенность» сознания/снижение концентрации внимания (2-81%) - нарушение сна (2-63%) - раздражительность/изменение настроения (5-24%) - головные боли (3-80%) - нарушение обоняния (12-70%) - нарушения вкуса (20-70%)
Дыхательная система	- длительный кашель (1-30%) - диспноэ (40-50%) - ринорея/заложенность носа (1-12%) - боль в горле (4-70%)
Общее самочувствие	- слабость/вялость (3-87%) - лихорадка (2-40%)

Признаки и симптомы, приведенные в таблице 1, могут возникать как по отдельности, так и в сочетании с другими симптомами, могут носить временный или периодический характер, а также изменяться с течением времени или сохраняться длительно.

Диапазон клинических проявлений постковидного синдрома, описанных в приведенном систематическом обзоре, довольно широк, что свидетельствует о неоднородности клинической картины.

1.5 Взаимодействие COVID-19 с различными респираторными заболеваниями и иммунодефицитными состояниями у детей

Вирусы взаимодействуют с большинством живых организмов, в основном симбиотическим образом. Однако, это равновесие может быть нарушено во многих случаях и привести к вспышкам различных заболеваний. В случае взаимодействия между вирусами и людьми многие значительные эпидемические вспышки вирусных заболеваний связаны с респираторными заболеваниями. За последнее столетие люди столкнулись с серьезными пандемиями, связанными с вирусами. Например, в 1918 году так называемый испанский грипп привел к большему количеству смертей, чем в Первой во Второй мировой войне вместе взятых [192]. Совсем недавно грипп (H1N1), тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS) привели к эпидемиям в различной степени тяжести [193]. В 2020 году мир вновь столкнулся с серьезной пандемией из-за нового коронавируса-2 (SARS-COV-2), приводящего к заболеванию COVID-19 (коронавирусная болезнь 2019 года). Эпидемиологические данные подтверждают, что вирус берет начало на рынке морепродуктов в городе Ухань (Китай) [194].

В ряде стран во время пандемии наблюдалось резкое снижение ОРЗ (чаще вирусного происхождения) среди детского населения [195]. В Южном полушарии пандемия COVID-19 совпало с эпидемиологическим сезоном РИ. Данные крупного латиноамериканского регистра показали, что показатели госпитализаций среди детей от РИ (в частности от RSV и гриппа) в реанимационное отделение сократилось до 83%, по сравнению со средними показателями в тот же период (2018-2019) [196]. Заметное снижение заболеваний нижних дыхательных путей было отмечено в странах Африки, Китая, по сравнению с предыдущими годами. Скорее всего, это связано со строгими карантинными мерами во время пандемии COVID-19 [197].

Из данных литературы известно, что COVID-19 поражает в первую очередь дыхательную систему и есть международные исследования, которые определили, что дети с сопутствующими респираторными заболеваниями могут быть в группе риска по тяжести течения коронавирусной инфекции [198].

Бронхиальная астма (БА) является наиболее частым хроническим заболеванием в детском возрасте. В настоящее время существует озабоченность по поводу БА в педиатрической популяции, ее риска для тяжелой инфекции

SARS-CoV-2, при этом лихорадка, кашель, рецидивирующие хрипы и одышка являются наиболее распространенными симптомами и признаками у детей. Опубликованные исследования показывают, что дети с БА имели умеренное течение COVID-19 [199, 200]. Возникает вопрос данной гипотезы: является ли астма (и/или атопия) независимым защитным фактором от COVID-19? Объяснения этому могут включать более низкую выработку α -IFN, защитную роль эозинофилов в дыхательных путях, а также противовирусные и иммуномодулирующие свойства ингаляционных кортикостероидов (ИГКС). Кроме того, недавние данные подтверждают, что аллергическая сенсibilизация обратно связана с экспрессией рецепторов ACE-2 [201].

В исследовании Skevaki С. и соавт., были обнаружены различия в распространенности БА среди пациентов с COVID-19. Так, например, в большинстве стран: Саудовская Аравия, Китай, Индия, Бразилия, Мексика, Испания и Италия распространенность БА была намного меньше, по сравнению с США, Ирландией, Великобританией и Австралией среди пациентов с COVID-19 [202]. Du Н. и соавт., сообщили о 182 детях, которые были госпитализированы в городе Ухань с COVID-19, из них у 23,6% отмечалась различная сопутствующая аллергия, из них только у 1 ребенка БА. В этом исследовании не было существенных различий по тяжести клинических симптомов среди пациентов с аллергией или без нее [203]. По данным другого исследования в Бразилии, БА была часто встречаемая сопутствующая патология среди детей, госпитализированных с COVID-19 [204]. В Нью-Йоркской больнице БА была отмечена у 24% детей, но не была связана с риском тяжелого течения COVID-19 [205]. Но тем не менее, Европейская Академия Аллергологии (ЕААСI) утверждает, что дети, особенно, с персистирующей и неконтролируемой БА, находятся в группе повышенного риска тяжелого течения COVID-19, несмотря на различные исследования, доказывающее обратное [206].

Кроме того, пациенты с хроническими заболеваниями легких, такими как облитерирующий бронхиолит, также подвержены риску тяжелого течения COVID-19 и обострений интеркуррентных РИ [207]. Повреждение дыхательных путей происходит вследствие нейтрофильного воспаления, что приводит к воспалительным изменениям и рубцеванию эпителия дыхательной системы [208]. В педиатрических когортных исследованиях хроническая обструкция дыхательных путей описывалась как сопутствующая патология, связанная с тяжестью COVID-19 [209]. В странах Европы тяжелая БА и бронхолегочная дисплазия были зарегистрированы у 5% детей в возрасте до 18 лет, госпитализированных с COVID-19. Из них 13% детей находились в палатах интенсивной терапии [210].

Проведенное нами ретроспективное исследование клинического течения COVID-19 у детей с РПИ выделил следующие симптомы: сухой кашель (94,7%), лихорадка (81,9%), отсутствие аппетита (76,6%), общая слабость (74,5%), ринорея/заложенность носа (71,2%), боль в горле (64,9%) и одышка (45,7%). При анализе клинико-лабораторных данных, мы разделили пациентов на 3

группы исследования и выявили 2 ведущих фенотипа: атопический – дети с сопутствующей аллергической патологией (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) и D-дефицитный фенотип (25(OH)D <20 нг/мл). Мы не наблюдали статистических различий в клинических проявлениях COVID-19 среди трех групп детей. Однако продолжительность периода госпитализации, лихорадки и катарального периода значительно различалась между группами ($p < 0,001$). У детей с РПИ и дефицитом витамина D, которым был поставлен диагноз COVID-19, течение инфекции было неблагоприятным (что было подтверждено более длительным пребыванием в стационаре и катаральным периодом), и наблюдался более тяжелый интоксикационный синдром. В группе детей с атопическим фенотипом был выявлен длительный остаточный кашель [156, p.1-6].

С начала пандемии особое внимание уделялось группе пациентов, предрасположенных к различным РИ. Характер персистирующей и рецидивирующей инфекции является основным проявлением первичных иммунодефицитов (ПИД). В то время как, большинство детей с РПИ имеют нормальную иммунную систему. Это является важным диагностическим критерием, чтобы вовремя распознать ребенка, в основе которого лежит ПИД [211].

В международном консенсусе был обсужден вопрос о ведении пациентов с ПИД в период пандемии. Пока неизвестно, представляет ли какая-либо конкретная форма иммунодефицита особую угрозу для пациентов. Большинство из них характеризуются более мягким течением заболевания. Пациенты у кого встречалось тяжелое течение COVID-19 на фоне ПИД, имели сопутствующие заболевания или осложнения иммунодефицита [206, p.442-448].

Ahanchian H. и соавт. сообщили, что у 8-летнего пациента с первичным дефицитом специфических антител и COVID-19 (ПЦР-положительный), была выявлена правосторонняя средне-долевая пневмония, при этом не отмечалось повышения температуры тела. Из клинических симптомов был лишь влажный кашель и ринорея. Через неделю после госпитализации и лечения антибактериальными препаратами пациент был выписан с улучшением. Этот случай подчеркивает важность своевременной диагностики педиатрических пациентов с ПИД даже с легкими проявлениями COVID-19 [212].

В систематическом обзоре Minotti C. и соавт. было изучено влияние COVID-19 на детей с иммунодефицитным статусом, и отмечено, что гипотетически иммуносупрессивные пациенты с COVID-19 имеют низкую заболеваемость по отношению к общему числу всех инфицированных случаев. Было отмечено, что благоприятный исход часто встречается у детей с иммуносупрессией, по сравнению с другими сопутствующими заболеваниями. Вероятное объяснение этому то, что у детей меньше рецептора ACE-2 в легких, сопутствующая контаминация другими вирусами, что может составить конкуренцию для SARS-CoV-2, иммунотолерантность (меньший воспалительный иммунный ответ). Эти факторы могут сыграть защитную роль, приводя к более мягкому проявлению COVID-19 [213].

На сегодняшний день COVID-19 может представлять риск для педиатрических пациентов с вторичными иммунодефицитными состояниями. К примеру, при частых и тяжелых РРИ, у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию при тяжелых аллергических или аутоиммунных заболеваниях. При этом рекомендуется продолжить лечение основного заболевания, в том числе иммуносупрессивными препаратами. А также соблюдение строгих мер по гигиене и социальному дистанцированию [214, 215].

Таким образом, пациенты с сопутствующими респираторными заболеваниями, иммуносупрессивными, вторичными иммунодефицитными состояниями, а также пациенты с ПИД, находятся в группе риска и могут иметь различную степень тяжести течения заболевания и исходов после инфекции SARS-CoV-2.

1.6 Повышение иммунной реабилитации при рецидивирующих респираторных инфекциях и COVID-19 у детей

В последнее десятилетие клиническая иммунология позволила понять основные принципы работы иммунной системы при различных патологических состояниях. Но, не всегда назначаемое лечение давало нужный эффект для полного восстановления иммунной системы. Это послужило толчком для различных научных исследований и более глубокого изучения иммунной системы и появления определения иммунной реабилитации (на западе - immune recovery). То есть, это комплекс мероприятий, направленных на восстановление звеньев иммунной системы, ускорение выздоровления пациента при острых состояниях, а также достижения стойкой ремиссии при различных хронических заболеваниях [216, 217].

Иммунная реабилитация требует комплексного подхода и обоснованности тактики лечения пациентов с дисфункцией иммунной системы, которая может привести к формированию хронических очагов инфекций, а также частым рецидивирующим состояниям. Сложный механизм патогенеза, различные патологические процессы с многогранностью ее ответа, степени иммунных нарушений (на уровне клеточного или гуморального иммунных ответов), указывает на то, что для восстановления иммунной системы требуется определенное время. И поэтому, для иммунной реабилитации детей с РРИ требуются определенные этапы и непрерывность лечения. Следовательно, иммунная реабилитация пациентов с дисфункцией иммунной системы должна выстраиваться из различных комплексных подходов. Которая, будет учитывать степень клинико-иммунологических нарушений, длительность рецидивирующих заболеваний и времени достижения ремиссии от начала заболевания [218].

В современное время одним из подходов к лечению РРИ является неспецифическое усиление иммунного ответа или усиление врожденных защитных механизмов. Так как, иммунная система детей не полностью зрелая и имеет несовершенный иммунный ответ против инфекционных агентов,

применение иммунотерапии позволяет стимулировать и/или регулировать активность некоторых звеньев иммунной системы, что делает защитные механизмы организма более эффективными [219, 220].

В иммунную реабилитацию РРИ входит: организация оптимального режима дня, снижение вероятности инфицирования (не посещать места массового скопления людей во время эпидемических вспышек), рациональная диета, достаточная физическая активность и закаливание, санация хронических очагов инфекции [221], ликвидация витаминной и микроэлементной недостаточности [222, 223], коррекция нарушения микробиоты кишечника [224] и направленная реабилитация в зависимости от ведущего фенотипа. Например, при атопическом фенотипе – устранение аллергической патологии [18, p.747-754].

Иммунотерапия

Пидотимод (PDT) – это синтетическая молекула дипептида (3-1-пироглутамил-1-тиазолидин-4-карбоновая кислота). Была введена в Италии в 1993 году, а затем в странах Китая, Мексики, Греции, Центральной и Южной Америки. Исследования *in vitro* и *in vivo* на людях показали, что PDT может влиять на врожденный и специфический иммунный ответ, посредством повышенной экспрессии Toll-подобных рецепторов (TLR). Они представляют собой класс рецепторов, которые инициируют врожденный иммунный ответ путем определения консервативных молекулярных паттернов для раннего иммунного распознавания патогена и молекул HLA-DR. PDT индуцирует созревание дендритных клеток, NK-клеток, стимулирует пролиферацию T-лимфоцитов [225]. В другом исследовании при применении PDT не было отмечено увеличения В-клеток, титров антител, но было обнаружено увеличение продукции секреторного IgA [202, p.1295-1301]. Было установлено, что PDT хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности. В большинстве случаев непрерывное использование PDT было от 1 до 3 месяцев. А в некоторых исследованиях применяли впервые 10 дней в течение 3-6 месяцев [226, 227].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях, с участием детей в возрасте от 2 до 14 лет, была оценена эффективность PDT. При этом учитывались длительность лихорадки, количество применяемых антибактериальных препаратов, продолжительность госпитализации, длительность отсутствия в школе, временени выздоровления и частоты рецидивов. Данные параметры были снижены в группах детей, получавших PDT [228, 229]. Однако анализ некоторых исследований вызывает сомнения в достоверности полученных результатов, так как имелись некоторые ограничения в исследованиях. Мета-анализ 29 рандомизированных клинических исследований, которые были опубликованы до февраля 2018 года (из них 22 новых исследований), показало эффективность PDT в сокращении частоты РРИ через 7-12 месяцев ($p < 0,00001$), по сравнению с контрольной группой [228, p.35-45]. Однако, все исследования, включенные в этот мета-анализ не имели публикации в рецензируемых журналах, лишь 3 исследования

были опубликованы в Европейских рецензируемых журналах. Остальные были в основном на китайском языке в журналах без рецензии. Niu H. и соавт., сообщают, что исследования, включенные в данный мета-анализ, имели ограничения, так как большинство исследований имели плохие методологические качества, отсутствие достаточной информации о методе рандомизации, разнородность исследований и использовании не слепого метода рандомизации [228, р.35-45]. Все эти результаты объясняют, почему результаты по эффективности PDT в профилактике РПИ у детей, должны интерпретироваться с осторожностью, и необходимы дальнейшие качественные исследования.

ОМ-85 – представляет собой лизат 21 штамма бактериальных патогенов, полученных из восьми основных видов и подвидов, которые являются частой причиной РПИ (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*) [230]. Исследования показали, что

ОМ-85 оказывает действие на специфический и неспецифический иммунный ответ. Способствует пролиферации Т-лимфоцитов, созреванию дендритных клеток, регулирует баланс Th-1/Th-2 (в первый период жизни характерен дисбаланс цитокинов Th-1 и Th-2). Кроме того, ОМ-85 активирует высвобождение антимикробных пептидов, активирует макрофаги с секрецией противовирусных цитокинов и хемокинов (α -IFN и β -IFN). Цитокины, активирующие В-клетки, увеличивают выработку IgG и IgA в сыворотке [231]. Было отмечено, что ОМ-85 контролирует воспаление, чтобы уменьшить повреждение тканей путем регуляции количества противовоспалительных интерлейкинов. Например, снижает количество противовоспалительных Th-2 цитокинов (IL 4, IL 5, IL 13), эозинофилов, макрофагов, что может помочь уменьшить атопические проявления, гиперсекрецию бронхов, связанные с хрипами, БА [232].

ОМ-85 лицензирована в Европейских странах (Австрия, Бельгия, Болгария, Чешская Республика, Германия, Греция, Венгрия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Польша, Португалия, Румыния, Словакия и Словения), Азии, Центральной и Южной Америке. В Северной Америке было проведено крупное клиническое исследование, спонсируемое Национальным институтом Здоровья (НИИ), для оценки защиты от РИ. Препарат вводился перорально с 6 месячного возраста в дозе 3,5 мг 1 раз в течение 10 дней продолжительностью 3 месяца, в осенне-зимний период. Эффект был оценен в пользу препарата. В мета-анализ было включено 53 исследования, где в общей сложности 2491 детей получали ОМ-85 и 2360 контрольная группа. Достоверное снижение частоты РПИ было отмечено в группе пролеченных детей, по сравнению с контрольной ($p < 0,00001$). Основываясь на данных мета-анализа и систематического обзора, бактериальные лизаты можно рассматривать как безопасную и эффективную дополнительную терапию у детей дошкольного возраста с рецидивирующей одышкой и с частыми рецидивирующими обострениями астмы [233].

Интересно, что в изучаемой популяции, разницы в частоте заболеваемости РИ не наблюдалась между детьми, которые получали ОМ-85 в течение 3 или 6 месяцев. Автором Razi С. было отмечено, что после 3 месячного курса лечения, терапевтический эффект ОМ-85 сохранялся еще в течение нескольких месяцев, после его окончания, что предотвращала риск РРИ у детей [234]. В исследовании Schaad U. и соавт., ОМ-85 было показано, что он эффективен даже при применении в последующие годы без какого-либо увеличения частоты нежелательных явлений, так как риск рецидива РИ у детей обычно длится несколько лет. Препарат позволяет снизить частоту РИ у детей, особенно дошкольного периода [235].

В конце XX века во Франции был зарегистрирован иммуностимулятор рибомунил (в данное время рибомунил не доступен во многих мировых рынках). Он состоит из протеогликанов *Klebsiella pneumoniae* и рибосом четырех наиболее часто встречающихся штаммов бактерий при инфекциях дыхательных путей (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* и *Haemophilus influenzae*). Он увеличивает экспрессию молекул адгезии на фагоцитарных клетках, способствует созреванию дендритных клеток, запуска Th-1 ответа, улучшает высвобождение специфических и неспецифических цитокинов, индуцирует соответствующее увеличение продукции антител, IgA [236]. Как сообщается, в некоторых мета-анализах и систематических обзорах оценивалось эффективность рибомунила на детей с РРИ. Иммуностимулятор может уменьшить как количество РИ, так и кратность курсов антибактериальных препаратов, по сравнению с группой плацебо. Однако качественных исследований мало и в них участвовало небольшое количество детей. Следовательно, нельзя сделать окончательных выводов о применении рибомунила для профилактического лечения детей с РРИ, нужны более крупные качественные исследования [237]. РВМЛ и LW50020 также являются бактериальными лизатами, применяются перорально и могут стимулировать иммунную защиту. Но, клиническая оценка данных препаратов была ограниченной, и не было собрано достаточных данных у детей с РРИ, что требует также дальнейших качественных исследований [238].

Полисахариды (глюканы)

Некоторые углеводные полимеры, которые могут быть получены из грибов, дрожжей, бактерий, водорослей и растений, обладают иммуномодулирующими свойствами, путем влияния на каскад сложных иммунных реакций. Метаболиты и компоненты грибов использовались в медицине на протяжении многих веков. Наиболее важными компонентами этой группы являются полисахариды – β -глюканы. Преимущественным механизмом является их митогенное и активирующее действие на различные популяции иммунокомпетентных клеток, таких как лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и НК-клетки, продукция цитокинов. Помимо клеток иммунной системы, глюканы оказывают заметное влияние на другие популяции клеток, такие как фибробласты, кератиноциты или другие клетки соединительной ткани.

Поэтому исследования были сосредоточены на воздействии этих веществ для профилактики ОРЗ, РРИ и некоторых аутоиммунных заболеваний [239].

В исследованиях РРИ у детей были использованы нерастворимые β -глюканы (*Pleurotus ostreatus*). Детям дошкольного возраста вводили *Pleurotus ostreatus* ежедневно в течение 3 месяцев, где было отмечено снижение заболеваемости ОРВИ, по сравнению с предыдущим годом [240, 241]. В рандомизированном исследовании Auinger A. и соавт., был отмечен потенциальный эффект добавок β -глюканов на респираторные рецидивы в группе детей ($p < 0,05$) [242]. В отличие от плацебо, введение нерастворимого β -глюкана (*Pleurotus ostreatus*) приводило к увеличению IgG, IgA и IgM, NK-клеток и снижению количества Т-цитотоксических лимфоцитов. Однако оценка этих исследований в большинстве случаев имели методологические недостатки. В нескольких исследованиях число зарегистрированных пациентов было небольшим, оптимальная доза, продолжительность и сроки применения β -глюкана не были четко определены. Процессы стандартизации процедуры производства и наивысшей степени очистки природных β -глюканов до конца не решена. Биологически активные полисахариды обладают исключительной профилактической эффективностью и требуют больших рандомизированных исследований [243].

Пробиотики

Согласно определению ВОЗ, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью организма [244]. При ряде заболеваний наблюдаются нарушения микробиоты кишечника и дыхательных путей [245, 246]. Пробиотики восстанавливают микробиоту в кишечнике и дыхательных путях, могут влиять на иммунную систему с повышением защитных сил организма хозяина, увеличивают выработку противомикробных пептидов, блокируют активность токсинов, конкурируют в росте патогенных бактерий и оказывают влияния на гуморальный и клеточный иммунитет [247, 248].

Для профилактики РРИ в некоторых исследованиях было предложено использование лактобактерий и бифидобактерий в течение 2 месяцев, дозировка пробиотиков варьировалась в зависимости от возраста детей. Средняя частота ОРВИ, продолжительность кашля и лихорадки, а также кратность назначений антибактериальных препаратов было достоверно ниже в группе детей, получавших пробиотическое лечение ($p < 0,05$), по сравнению с плацебо [249]. Есть исследования, которые сообщают о положительных результатах в профилактике рецидивирующего отита у детей, получавших *Lactobacillus salivarius PS7* в течение 6 месяцев [250]. Однако, есть противоречивое исследование в данных кокрейновского обзора, где был сделан вывод, что пробиотики при рецидивирующих отитах были не эффективны (RR 0,97, 95% ДИ 0,85-1,11) [251].

В 2011 году был опубликован мета-анализ исследований действия пробиотиков на взрослых и детей в профилактике инфекции ВДП. В результате было обнаружено, что пробиотики были более эффективны, чем в контрольной

группе в профилактике заболеваний ВДП, а их применение сокращало кратность назначения антибактериальных препаратов. Результаты среди детей предположили, что пробиотики могут быть полезны в профилактике РРИ. Но, тем не менее, вывод был поставлен под сомнение, так как мета-анализ был неоднороден по критериям включения и исключения, в первичных и вторичных результатах исследований. Дети получали монотерапию, или комбинацию препаратов, в частности, был использован *Lactobacillus rhamnosus* с другими штаммами. Дозы и продолжительность терапии различались [252]. В другом мета-анализе, включили исследования, проведенные до июля 2014 года. Было включено 13 рандомизированных исследований, где приняло участие 3720 пациентов, включая детей и взрослых. Как и в предыдущем мета-анализе, пробиотики были эффективны, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Однако, учитывая характеристики исследования и высокий уровень неоднородности, авторы посчитали, что уровень доказательности результатов был низким. В основном из-за некачественных клинических испытаний, например, с неясным методом рандомизации и ослепления. Некоторые клинические испытания были поддержаны производителями исследуемых пробиотиков, а в некоторых испытаниях был небольшой размер выборки [253].

Витамины

Были проведены исследования об эффективности добавок витаминов А и С для профилактики РИ. К, сожалению, по мнению авторов данные результатов исследования, которые проводились у здоровых детей и детей из группы риска, немногочисленны и противоречивы. В 2013 году в кокрейновском обзоре было исследование об эффективности добавок витамина С при простудных заболеваниях, оценка его терапевтического эффекта. При этом было отмечено, что регулярное применение витамина С на регулярной основе для предотвращения РИ не оправдано и имеет слабую доказательную базу. Поэтому требуются дальнейшие качественные исследования и оценка его эффективности на индивидуальной основе [254, 255].

Касательно, исследования про витамин D показали, что помимо его роли в минерализации и обменных процессах костной ткани, он обладает модуляционной способностью специфического и неспецифического иммунного ответа. Важным из которых является повышение эффективности иммунной защиты против различных инфекционных агентов [256-258]. Marchisio P. и соавт., показали, что введение перорального витамина D в дозировке 1000 МЕ в течение 4 месяцев у детей с рецидивирующим отитом может значительно снизить частоту новых эпизодов [259]. Некоторые систематические обзоры и мета-анализ указывают на то, что витамин D действительно может иметь потенциальную эффективность в иммунной системе и как профилактика РРИ [260-262]. В 2019 году Martineu A. и соавт., провели систематический обзор и мета-анализ с использованием различных методов. В исследование были включены проспективные, рандомизированные, двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования добавок витамина D. Для уменьшения ошибочных данных дополнительно были проведены оценки подгрупп. Был

сделан вывод, что добавление витамина D при острых РИ, оказывал положительное влияние у пациентов, чей уровень витамина D был ниже 10 нг/мл ($p = 0,002$). У пациентов с нормальным уровнем витамина D сильных изменений не было выявлено ($p = 0,15$) [263].

Иммунная реабилитация после COVID-19

Иммунная реабилитация после перенесенной COVID-19 должна рассматриваться как основное направление для быстрого восстановления защитных свойств организма [264]. Как известно, во время острого периода COVID-19 происходит цитокиновый «шторм» и угнетение иммунной системы. Основными задачами этиотропной и патогенетической терапии является снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и уменьшение поражения систем организма, особенно дыхательной. Объем поражения легочной ткани напрямую будет зависеть от иммунных клеток организма, так как вирус обладает цитопатическим действием на иммунную систему [265].

Одним из видов лечения, применяемых в большинстве протоколов COVID-19, являются ГКС, которые показали положительный эффект при тяжелом течении [266, 267]. Однако, как известно, ГКС обладают иммуносупрессивным действием, поэтому увеличивается риск вирусной нагрузки. По мнению отечественных авторов, для снижения вирусной нагрузки и усиления иммунного ответа назначают препараты повышающие IFN. Но, здесь имеется обратная сторона, потому что препараты усиливают продукцию цитокинов, что крайне нежелательно при COVID-19 и усугубляют воспалительные реакции организма [268].

После перенесенной коронавирусной инфекции большинство пациентов нуждаются в иммунной реабилитации. По данным литературы после бессимптомного течения у пациентов наблюдалась лимфопения, даже после полного клинического улучшения. При COVID-19 нарушается функция CD4+, CD8+ и NK-клеток, Т-клетках. При этом, дисфункция иммунных клеток сохранялась через 11 недель после выздоровления. При сохранении длительной дисфункции иммунных клеток, вторичного иммунодефицита, пациенты более восприимчивы к различным инфекциям. Поэтому, в постковидном периоде требуется иммунная коррекция [264, с.113].

Вспышка COVID-19 значительно усилила внимание к РРИ и их профилактике. Следовательно, любой профилактический подход, способный модулировать и повышать иммунный ответ, будет иметь важное диагностическое значение. Как было сказано ранее, влияние ОМ-85 на РРИ у детей имеет положительный эффект – доказанный многими клиническими исследованиями. По критериям Кокрейновской оценки эффективности ОМ-85, исследования были оценены высококачественными (класс А: документация рандомизации, ослепления, эффективности и безопасности, включая дальнейшее наблюдение за пациентами) [234, р.763-769; 235, р.5-12; 237, р.629-717]. Детям из группы риска РРИ было рекомендовано применение ОМ-85, чтобы избежать осложнений при COVID-19, так как вирус поражает в основном дыхательные пути [269, 270].

В систематическом обзоре Kazemi A. и соавт., были исследованы взаимосвязь между низким уровнем витамина D и восприимчивостью к вирусу SARS-Cov-2, а также тяжестью течения COVID-19. В обзор было включено 39 исследований, из них в 15 было отмечено, что при дефиците витамина D увеличивался тяжелый прогноз по течению COVID-19 [271]. Когортное исследование Bayramoğlu E. и соавт., показало, что более низкие уровни витамина D (<12 нг/мл) были связаны с клинической тяжестью и увеличением маркеров воспаления (СРБ, фибриногена) и снижения количества лимфоцитов у детей и подростков [272].

Проведенные на сегодняшний день исследования показали, что витамин D играет важную иммуномодулирующую роль в уменьшении, как частоты, так и тяжести бактериальных и вирусных инфекций. Было установлено, что оптимальный уровень витамина D (>30 нг/мл) повышает сопротивляемость организма различным РИ [273], а его дефицит является фактором риска стойких воспалительных процессов и играет определенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома [274].

Многомерный логистический регрессионный анализ показал, что дефицит витамина D был связан с шестикратным увеличением тяжести клинического течения коронавирусной инфекции, от средней до тяжелой. Эти результаты демонстрируют связь между дефицитом витамина D и клинической тяжестью в педиатрической практике COVID-19 [272, р.2699-2705]. McCartney D.M. и соавт., предложили использовать добавки витамина D для повышения иммунной системы в профилактике РИ, в том числе и COVID-19 [275].

В целом, иммунная реабилитация при РРИ и COVID-19 имеет сходные черты, так как направлены на повышение сопротивляемости организма и профилактику частых РИ. В постковидном периоде у детей нужно устранять факторы риска, влияющие на иммунный статус, например, устранять железодефицитную анемию, повышать уровень витамина D, контроль аллергических заболеваний и т.д. Комплексный подход позволит повысить иммунную сопротивляемость организма к различным респираторным заболеваниям, а также быстрому восстановлению после перенесенной коронавирусной инфекции.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика групп пациентов

Научное исследование и отбор пациентов проводились на базе многопрофильной городской детской больницы №1, многопрофильной городской детской больницы №3, аллергологического центра «Умит», городской поликлиники №7, детского развивающего центра «Балакент» города Нур-Султан. Общее количество пациентов, включенных в исследование – 411, из них мальчиков было 227, что составило 55,2%, девочек 184 – 44,8% соответственно (рисунок 1).

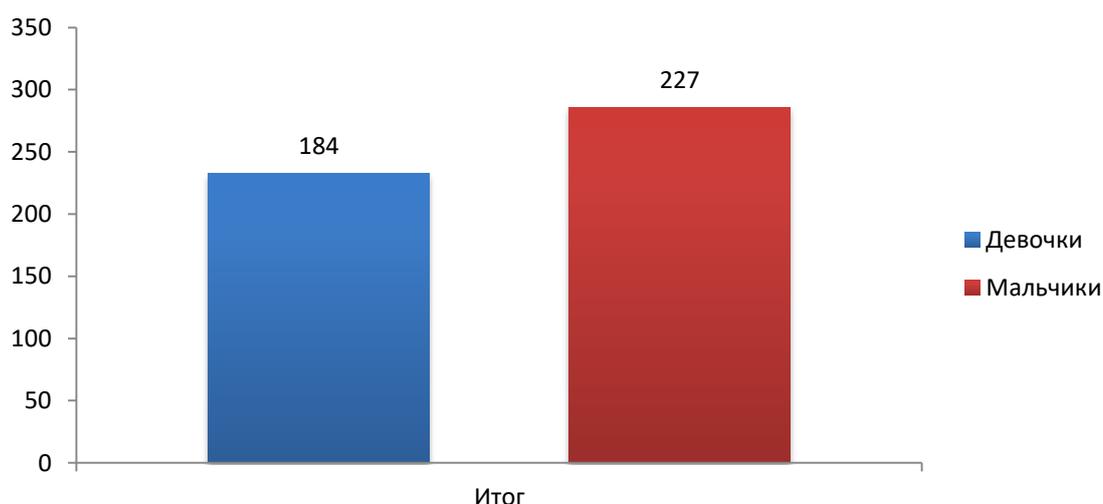


Рисунок 1 – Общее количество пациентов, распределенных по половому признаку

Согласно данным представленными в таблице 1 медиана (Me) возраста исследуемых пациентов (n=411) составила 4,5 года, минимальный возраст 2 года, максимальный 17 лет (таблица 1).

Таблица 2 – Описательная статистика количественных переменных

Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст (лет)	4,5	3,0 – 9,0	411	2,0	17,0

На первом этапе нашей работы было проведено проспективное исследование пациентов в возрасте от 2 до 17 лет, где было включено 192 пациента с РРИ, соответствующих критериям принадлежности к этой группе, в период до пандемии коронавирусной инфекции («доковидный» период), т.е. до марта 2020 года.

Критериями включения в первый этап исследования были:

– дети с РРИ – т.е. частота респираторных заболеваний от 6 и более раз в год, пневмонии от 2 и более случаев в течение года, среднего отита с частотой

от 4 и более, тонзиллофарингита от 3 и более раз и бронхита больше 3 эпизодов в течение года;

- возраст младше 18 лет;
- информированное согласие пациента и законных представителей;

Критерий исключения составили:

- дети с сопутствующими заболеваниями (эндокринными, сердечно-сосудистыми и врожденными (наследственными) пороками развития и др.);
- первично-иммунодефицитные состояния;
- пациенты, с доказанными хроническими очагами оториноларингологических заболеваний;
- добровольный отказ пациента от научного исследования.

На втором этапе, наше исследование проводилось сначала в дизайне ретроспективного анализа истории болезней, а затем проспективного клинического, нерандомизированного, контролируемого, открытого исследования в период с апреля 2020 года до декабря 2021 года, т.е. в период течения коронавирусной инфекции (рисунок 2). Всего было проанализировано 516 архивных истории болезней детей с COVID-19. Из них были отобраны пациенты, соответствующие нашим критериям исследования, с последующим мониторингом их состояния.

На этом этапе исследования пациенты были разделены на 2 группы: дети с РПИ, перенесшие коронавирусную инфекцию и дети, без РПИ, переболевшие COVID-19.

Критерии включения во второй этап исследования:

- эпизодически (здоровые) дети, перенесшие коронавирусную инфекцию;
- дети с РПИ, перенесшие коронавирусную инфекцию;
- возраст детей младше 18 лет.

Третий этап научного исследования заключался в анализе эффективности лечения и ускоренного восстановления иммунного статуса ребенка с РПИ и детей, перенесших коронавирусную инфекцию, с позиции доказательной медицины и мирового опыта применения иммуномодулирующих препаратов для повышения сопротивляемости организма при РИ. В частности, оценивалась клиническая эффективность проводимой терапии бактериальным лизатом – ОМ-85 в комбинации с витамином D3 (комбинированная терапия) и препаратов назначаемыми в зависимости от выделенного клинико-иммунологического фенотипа (противоаллергические, препараты железа), по сравнению с монотерапией (витамин D3) в контрольной группе.

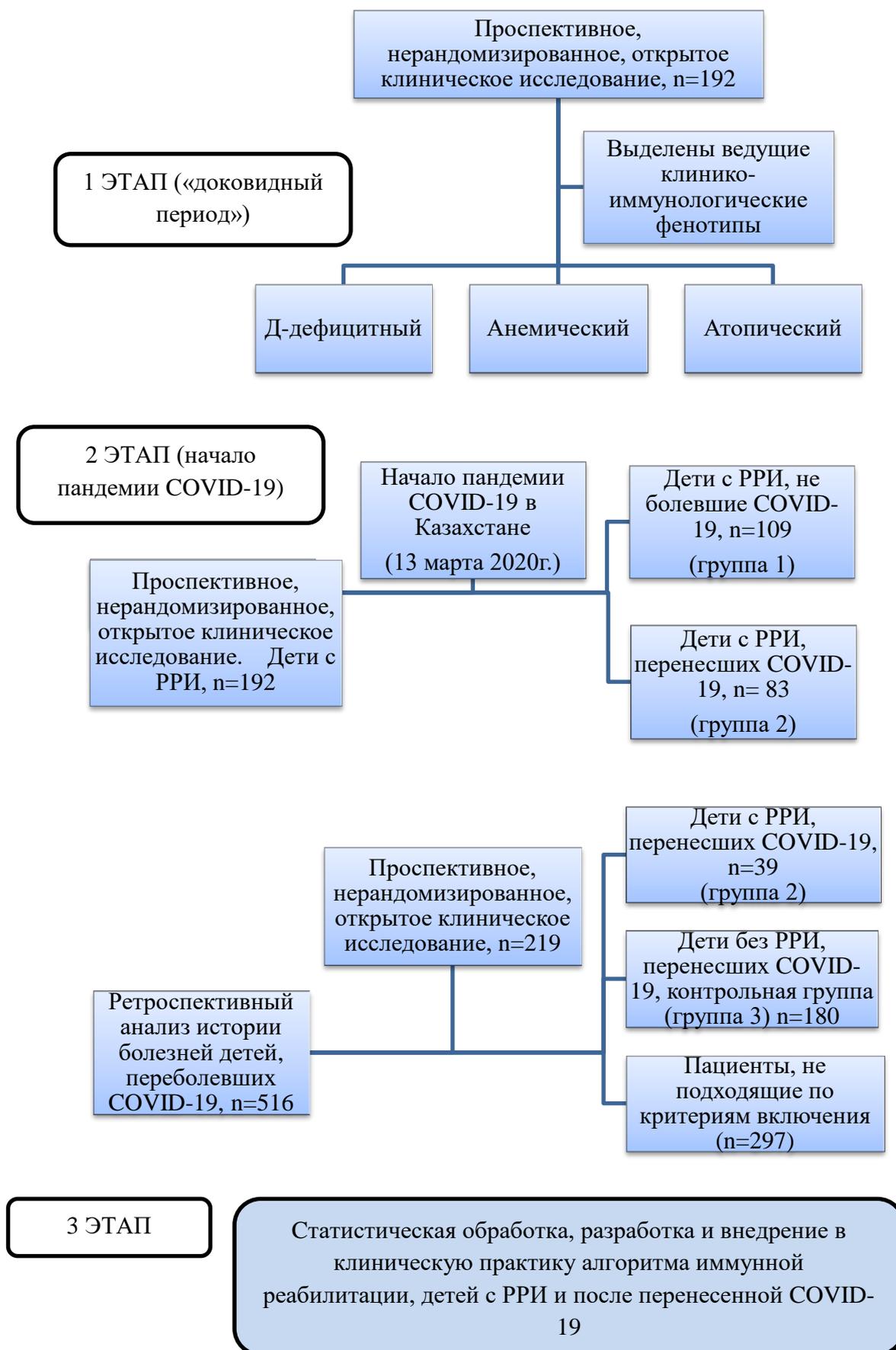


Рисунок 2 – Дизайн клинического исследования

2.2 Методы исследования

На раннем этапе научной работы был составлен протокол исследования, который исходил из преследуемой цели и поставленных задач исследования. Выборка пациентов для исследовательской работы определялась согласно задачам научного исследования и этапами работы.

Исследование было одобрено локальной биоэтической комиссией Некоммерческого Акционерного Общества «Медицинский Университет Астана» от 19.01.2020 года, протокол №3, присвоенный номер 2020.3.7, на котором были утверждены протоколы исследования, бланки информированного согласия, сроки проведения (начало и завершение) научного исследования и получено положительное решение этического комитета. Исследование было проведено в соответствии с институциональными руководящими принципами исследования человека и принципами Хельсинкской декларации, а также с соблюдением Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (Раздел 2, главы 11-13) [276]. Информированные согласия были подписаны участниками исследования (Приложение Г).

2.2.1 Методы поиска литературы

Поиск литературы осуществлялся на англоязычном и русском языках в электронных базах данных, таких как PubMed/MedLine, EMBASE, Cochrane Library (the Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL), РИНЦ (e-library), учебной базе данных UpToDate, а также поисковой системе Google Scholar. Составление поисковых клинических вопросов было в соответствии с рекомендациями Центра доказательной медицины (CEBM), который состоял из 4 компонентов модели PICO, т.е. (P-patient or population - пациент или популяция, I-intervention - вмешательство, C-comparison - сравнение, O-outcomes - исходы) (таблица 3).

Таблица 3 – Примеры вопросов, составленные по модели PICO

PICO	Пример
Пациент или популяция	Характеристика пациентов, каковы наиболее важные характеристики? Имеет ли отношение пол, возраст или этническая принадлежность к диагностике или лечению проблемы?
Вмешательство, факторы воздействия	Какое основное вмешательство или факторы риска вы рассматриваете?
Сравнение	Существуют ли стандартные или альтернативные методы лечения по сравнению с предполагаемой схемой лечения?
Исход	Чего вы надеетесь достичь (выздоровления, уменьшения кратности РИ, госпитализации и др.).

Основные использованные виды литературы включали первичные (оригинальные результаты исследований) и вторичные (систематические обзоры и результаты мета-анализов) источники. Были исключены не полнотекстовые исследования, абстракты и резюме публикаций. Всего было включено 498 полнотекстовых исследований. После сбора материала, был проведен критический анализ собранной литературы и составлен план дальнейшего исследования в соответствии с требуемыми задачи и целями (рисунок 3).



Рисунок 3 – Этапы анализа литературы

2.2.2 Анамнестические данные

У родителей или представителей пациентов были собраны следующие данные:

1. Идентификация пациента (паспортные данные, возраст ребенка).
2. Сбор жалоб пациента (кратность РРИ, интенсивность, симптомы, продолжительность и др.).
3. Анамнез заболевания и жизни (длительность данного заболевания, факторы риска, кратность приема антибактериальных препаратов, наличие атопических заболеваний у ребенка и его членов семьи, ранняя социализация в ДДУ, фоновые патологии, течение беременности, родов, недоношенность, раннее прекращение грудного вскармливания, стресс и интенсивные физические нагрузки, социально-экономическое положение, уровень образования родителей и др.) (таблица 4).

Таблица 4 – Факторы, влияющие на формирование группы детей с РРИ

<i>Внешние факторы влияния</i>	Раннее посещение ДДУ (<3 лет)
	Ранняя социализация
	Большое количество членов семьи
	Братья и сестры школьного возраста
	Раннее прекращение грудного вскармливания (<6 месяцев)
	Воздействие загрязняющих факторов окружающей среды
	Сырость и наличие домашних животных
	Курение родителей/курение матери во время беременности
	Интенсивные физические нагрузки и стрессовые факторы
	Плохое социально-экономическое положение
	Низкий уровень образования родителей
	Частое и раннее применение антибактериальных препаратов (<6 месяцев)
	<i>Генетические (наследственные) факторы влияния</i>
Отягощенный семейный анамнез по atopическим заболеваниям	
Аллергия/атопия	
Анатомические и функциональные изменения органов дыхательной системы	
Мужской пол	
Фоновая патология (анемия, гипотрофия, рахит и др.)	

2.2.3 Клинические методы исследования

При осмотре пациентов применялись общепринятые медицинские методы обследования, такие как *пальпация* (метод ощупывания пальцами или руками во время физического осмотра, для оценки размера, консистенции, текстуры, расположения и чувствительности органов или частей тела), *аускультация* (прослушивание звуков тела во время физического осмотра, для оценки частоты, интенсивности, продолжительности звуков или наличия патологических шумов, *перкуссия* (метод постукивания по частям тела пальцами, руками или небольшими инструментами в рамках физического обследования, для определения размера, консистенции и границы органов тела, а также на наличие или отсутствие жидкости или газа в областях тела).

Оценка объективного состояния пациента:

- общий вид ребенка (общее состояние, сознание, положение ребенка, выражение лица, телосложение, температура тела, антропометрические данные с использованием формулы Кьютла для расчета индекса массы тела – ИМТ, в английской версии Body Mass Index – BMI. Для расчета ИМТ использовалась программа QxMD Medical Software Inc., USA, версия 9.0);

- состояние кожных покровов и видимых слизистых (цвет, эластичность, степень влажности, наличие высыпаний);

- лимфатические узлы (величина, консистенция, болезненность);

- органы дыхания (форма грудной клетки, тип дыхания, число дыхательных движений за 1 минуту, перкуссия и аускультация легких, для

определения насыщения кислородом гемоглобина артериальной капиллярной крови (сатурации) использовался портативный пульсоксиметр CMS 50 DL (рисунок 4Г));

– сердечно-сосудистая система (осмотр области сердца, перкуссия, аускультация, измерение пульса, артериального давления);

– пищеварительная система (оценка слизистых оболочек щек, десен, наличие кариозных зубов, неба, миндалин, языка, пальпация, аускультация живота, характер стула);

– мочевыделительная система (осмотр почечной области, пальпация, характер мочеиспускания).



а - стетофонендоскоп, б - оториноскоп, в - бесконтактный инфракрасный термометр, г - портативный пульсоксиметр, д - деревянный одноразовый шпатель, е - тонометр детский

Рисунок 4 – Инструменты, использованные для клинического осмотра пациента

2.2.4 Лабораторные методы исследования

Лабораторное оборудование включали аппараты: гематологические анализаторы Abbot, Sysmex-XN 3000, Alifax Test-1, биохимические анализаторы Cobas 6000/8000, анализаторы гемостаза CS 2100, анализатор мочи URISCAN.

Взятие образца периферической крови: для общего клинического анализа крови использовалась венозная кровь. Анализы сдавались в утреннее время с период с 8.00 до 11.00, предварительно с соблюдением рекомендаций по подготовке к забору венозной крови. Забор крови производился с

использованием вакуумной системы BD Vacutainer, который состоит из следующих основных элементов: стерильная одноразовая пробирка с крышкой и дозированным уровнем вакуума, стерильная одноразовая двусторонняя игла и иглодержатель. После забора клинического анализа крови, биоматериал доставлялся в лабораторию в течение 1 часа с соблюдением температурного режима 2-8*С согласно утверждению стандарта организации проведения лабораторной диагностики (от 11 декабря 2020 года, №257/2020).

При оценке общего клинического анализа крови, оценивались следующие параметры показателей:

1. Количество лейкоцитов (WBC), количество концентрации гемоглобина (HGB), эритроцитов (RBC), гематокрит (HCT), количество тромбоцитов (PLT), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), показатель гетерогенности эритроцитов по объему (RDW-CV, RDW-SD), взвешенное распределение тромбоцитов (PDW), средний объем тромбоцита (MPV), отношение (%) объема крупных тромбоцитов ко всему объему тромбоцитов (P-LCR), количество нейтрофилов (NEU), эозинофилов (EOS), моноцитов (MON), лимфоцитов (LYM), СОЭ (ESR) (рисунок 5).

2. После аспирации образца крови, на предметное стекло с помощью дозатора наносится 10 мкл крови и с помощью шпателя готовится мазок крови, распределяя при этом равномерно каплю крови на предметном стекле.

3. Установка пробирок для определения СОЭ по методу Вестергрена в автоматический анализатор для СОЭ.

4. Подсчет лейкоцитарной формулы в мазке производится с помощью бинокулярного микроскопа и подсчитывается с помощью счетчика лейкоцитарной формулы крови. Лейкоцитарная формула записывается в виде лейкоформулы и автоматический вносится анализатором на бланк распечатки результатов анализа, выполненного на гематологическом анализаторе

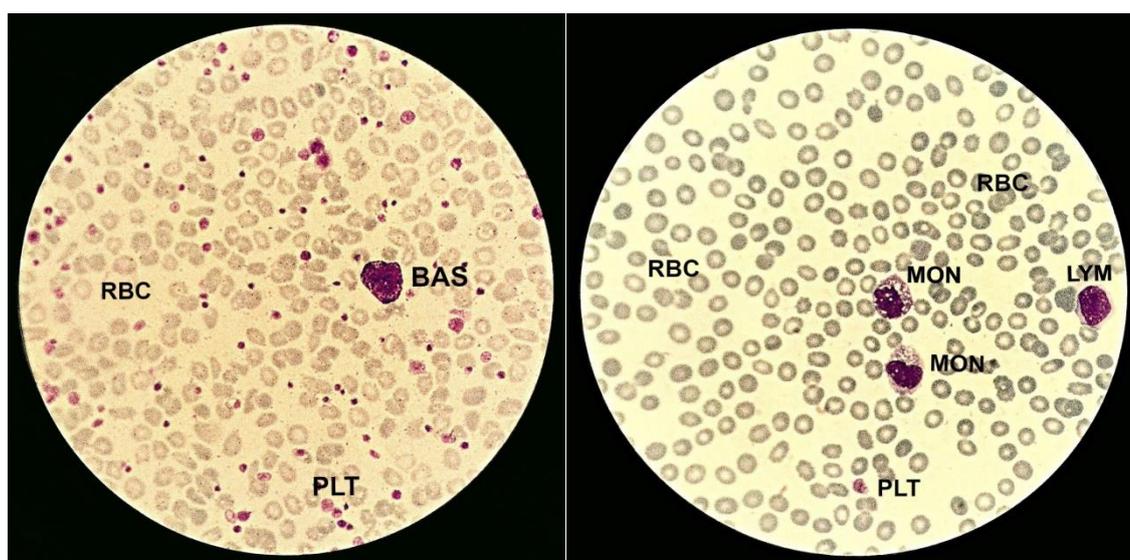


Рисунок 5 – Результат собственного мазка периферической крови пациента под микроскопом

Кроме того, у пациентов оценивались биохимические показатели крови (общий белок, общий билирубин (прямой, непрямой), АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, ферритин, железо) метод выполнения фотометрический, уровень витамина D в сыворотке крови – метод выполнения иммуноферментный анализ, иммунограмма (иммуноглобулины А, М, G, E) – метод выполнения иммуноферментный, электрохемилюминисцентный анализы крови, дополнительные лабораторные исследования назначались по показаниям.

2.2.5 Инструментальные методы исследования

Пикфлоуметрия

Для оценки пиковой скорости выдоха (ПСВ), применялся пикфлоуметр Mini-Wright Standart (Clement Clarke Int.) у пациентов с отягощенным атопическим фоном в положении стоя, трехкратно, предварительно проводилось обучение пациента согласно инструкции по применению. Интерпретация результатов пикфлоуметрии оценивалась в зависимости от роста (от 110 до 175 см) и возраста пациента (от 7 до 17 лет). Значения находились в допустимых возрастных нормах, так как пациенты находились в клинической ремиссии.

Для дифференциальной диагностики, при подозрении на острый воспалительный процесс в легких, некоторым пациентам было рекомендовано пройти рентгенографию органов грудной клетки.

2.2.6 Статистические методы обработки материалов исследования

Для составления таблиц и базы данных использовалась программа Microsoft Office Excel 2010 (USA) для Windows. Для статистической обработки базы данных применялись: статистический пакет программы Jamovi (version 1.2.27.0, Sydney, Australia), StatTech (версия 2.5.2, Казань). Для сверки полученных результатов - программа IBM SPSS Statistics версия 20.0 (StatSoft Inc. Version 10.0.328.8, USA).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при количестве пациентов более 50).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Т.е., если значения нижней и верхней границы – находятся по одну сторону от 1, или, другими словами, доверительный интервал не включает 1, то делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делается вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода, независимо от величины показателя RR ($p > 0,05$).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Для оценки диагностической значимости при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. С помощью данного статистического метода определялось оптимальное разделяющее значение количественного признака, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогностической модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95% доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости ($p < 0,05$).

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика клинико-лабораторных обследований детей с рецидивирующими респираторными инфекциями («доковидный» период)

На 1 этапе нашего исследования мы провели проспективное обследование детей с РРИ (группа 1), т.е. кратность ОРЗ не менее 6 раз в год или эпизодов пневмонии не менее 2 раз в течение года, среднего отита с частотой от 4 и более, тонзиллофарингита от 3 и более раз и бронхита больше 3 эпизодов в течение года. В исследование были включены 110 (57,3%) мальчиков, 82 (42,7%) девочек, возраст которых варьировался от 2,1 до 17 лет (mean (SD) 4,6 ± 3,1 год). По ниже приведенной гистограмме продемонстрировано преобладание детей с РРИ до 5 летнего возраста (рисунок 6).

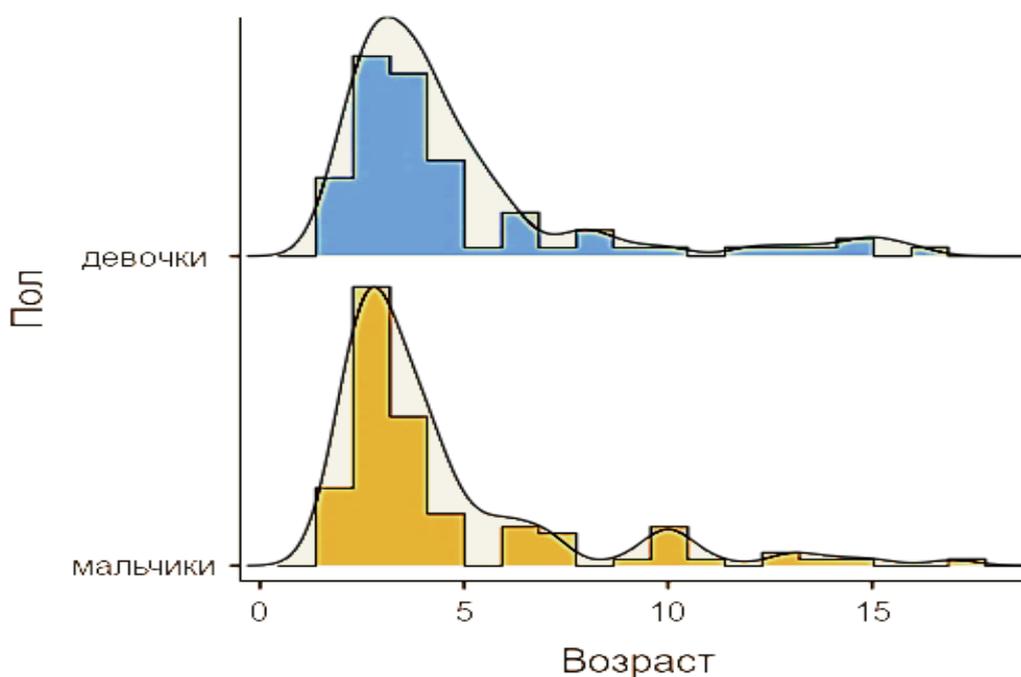


Рисунок 6 – Распределение пациентов по полу и возрасту (группа 1)

По возрастной структуре дети младше 3 лет составили – 29,2%, от 3 до 5 лет – 41,1%, от 5 до 10 лет – 20,3%, старше 10 лет – 9,4%. Наибольший процент детей с РРИ составил в возрасте от 3 до 5 лет (таблица 5).

Таблица 5 – Возрастной состав больных детей с РРИ

Возраст пациентов	Общее число наблюдений	Процентное соотношение (%)
До 3 лет	56	29,2
3-5 лет	79	41,1
5-10 лет	39	20,3
Старше 10 лет	18	9,4
Итого:	192	100

В ходе нашего исследования и сбора анамнеза 192 пациентов мы выделили основные факторы риска приводящие к РРИ (таблица 6).

Таблица 6 – Факторы риска РРИ, выявленных в 1-ой группе исследования

Факторы риска РРИ (экзогенные, эндогенные)		
факторы	количество детей	процентный показатель (%)
<i>Экзогенные</i>		
Раннее посещение ДДУ:		
< 2 лет	15	7,8
2-3 года	78	40,6
>3 лет	92	48
не посещали ДДУ	7	3,6
Братья и сестры школьного возраста	92	48
Курение матери во время беременности	1	0,5
Курение родителей/родственников в семье	23	11,9
Раннее прекращение грудного вскармливания/искусственное вскармливание (<6 месяцев)	69	36
Роды:		
-физиологические	136	71
-Кесарево сечение	56	29
Образование родителей:		
-высшее	177	92
-среднее	15	8
Применение антибактериальных препаратов:		
<6 месяцев	21	11
>6 месяцев	171	89
<i>Эндогенные</i>		
Хронические заболевания матери	148	77
Отягощенный анамнез по atopическим заболеваниям	94	49
Недошенность/преждевременные роды	25	13
Беременность на фоне анемии	175	91
Атопические/аллергические заболевания ребенка:		
-бронхиальная астма	5	2,6
-крапивница	4	2,1
-аллергический ринит	8	4,2
-пищевая аллергия	18	9,4
-атопический дерматит	25	13

Согласно полученным данным таблицы 6, наибольший процентный показатель среди экзогенных факторов – это раннее посещение ДДУ, применение антибактериальных препаратов, наличие в семье братьев и сестер школьного возраста. Эндогенными факторами, наиболее часто встречаемыми в

исследуемой группе, были хронические заболевания матери, беременность на фоне анемии, отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям.

Влияние экзогенных и эндогенных факторов, приводило к тому, что дети начинали болеть РИ в раннем возрасте, некоторые перенесли ОРЗ с первых месяцев жизни. Но, большинство родителей отмечали заболевания ВДП в течение первого года жизни. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев, дети с РРИ начинали болеть респираторными заболеваниями в раннем возрасте. Это, в свою очередь, приводило к тому, что детям назначались антибактериальные препараты, которые отрицательно влияют на нормальный состав микрофлоры дыхательной системы и кишечника. А при неправильной подобранной дозировке или несоблюдения полного курса антибактериальной терапии – может приводить к бактериальной резистентности микроорганизма [277].

Следует отметить, что дети были обследованы в периоде клинической ремиссии или через месяц, после перенесенной РИ.

Чаще всего респираторные заболевания в группе 1, у детей с РРИ, можно разделить на патологии ВДП (ларинготрахеиты, риниты, назофарингиты + заболевания ЛОР-органов в виде острых средних отитов) и НДП (бронхиты (острый простой, обструктивный), пневмонии).

По лабораторным анализам проводились исследования общего клинического анализа крови, биохимического, общего анализа мочи, уровень витамина D, иммунограмма.

В ходе исследования, жалобы, предъявляемые родителями и детьми, были частые РИ, которые приводили к многократным госпитализациям в стационары, пропускам школьных занятий, посещения ДДУ. Ребенок ограничивался возможностью общения со сверстниками, отставал от школьной программы, что приводило к низкой успеваемости. Родители детей часто отпрашивались с рабочих мест для ухода за больным ребенком, что в свою очередь влияло на экономическое положение семьи. Родители отмечали быструю утомляемость детей, плохой аппетит, плаксивость, раздражительность, отставание в нервно-психическом развитии, по сравнению со сверстниками (сниженное внимание, концентрации, поздняя речь, плохая память), низкую физическую активность в дневное время, повышенная возбудимость в ночные часы, плохое засыпание и нарушенный сон.

При физикальном осмотре группы 1 детей с РРИ, следует обратить внимание на: бледность и сухость кожных покровов (89,6%), пастозность лица, век (91,1%), гипертрофия лимфоидных образований (увеличение небных миндалин, аденоидные разрастания) (44,8%), белый налет на языке (94,8%), кариозные зубы (21,9%), периферическая лимфаденопатия (безболезненные, эластичные, подвижные, не спаянные между собой и с окружающими тканями подчелюстные, передне- и заднешейные, паховые лимфатические узлы) (52,6%), слабость мышечной системы (41,2%).

При осмотре органов дыхания обращало на себя внимание затруднение носового дыхания без наличия слизистых выделений (связанное с аденоидными

разрастаниями, подтвержденными оториноларингологическим исследованием) (6,8%), иногда частое глубокое дыхание вследствие неудовлетворенности собственным дыханием, потребности сделать глубокий вдох. При аускультации и перкуссии легких, в период клинической ремиссии, патологических хрипов не отмечалось.

Со стороны сердечно-сосудистой системы над верхушкой сердца детей выслушивался систолический шум низкой интенсивности (27,6%), не иррадирующий, лабильный.

Со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы патологических изменений не отмечалось.

Учитывая клинические и лабораторные данные детей с РРИ, в нашем исследовании мы разделили исследуемую группу 1 на 3 подгруппы (1а, 1б, 1в), при этом впервые выделив клинико-иммунологические фенотипы и сравнить эти подгруппы между собой. Таким образом, были выделены следующие иммунные фенотипы: Д-дефицитный (уровень сывороточного витамина 25(ОН)D < 20 нг/мл или < 50 нмоль/л), анемический (уровень гемоглобина < 110 г/л) и атопический (имеющие в анамнезе проявление каких-либо аллергических заболеваний, повышенный IgE > 100 МЕ/мл) (рисунок 7). Также хочется отметить, что помимо выделенных фенотипов, встречались и комбинированные. Например, Д-дефицитный сочетался с анемическим фенотипом, атопический с Д-дефицитным, атопический с анемическим и т.д. Но, мы не выделили отдельно комбинированную группу, так как разделение на фенотипы было по принципу ведущего клинического синдрома.

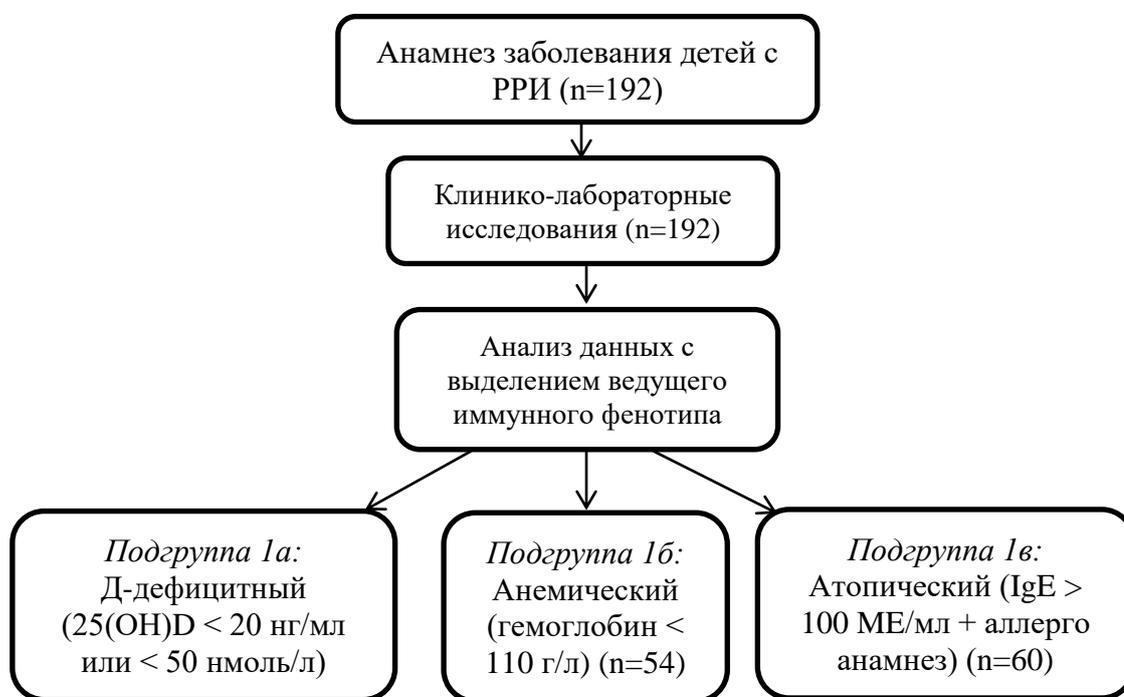


Рисунок 7 – Этапы выделения клинико-иммунологических фенотипов

Далее нами был проведен анализ пациентов по половому и возрастным признакам в 3 подгруппах в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа (Д-дефицитного, анемического, атопического) (таблица 7, рисунок 8).

Таблица 7 – Анализ показателей по половому признаку, в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

Показатель	Категории	Клинико-иммунологический фенотип			p
		Д-дефицитный	анемический	атопический	
Пол	Девочки	30 (38,5)	25 (46,3)	27 (45,0)	0,610
	Мальчики	48 (61,5)	29 (53,7)	33 (55,0)	
Примечание – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

При сравнении показателей распределения по половому признаку в 3 подгруппах в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа (Д-дефицитного, анемического, атопического), нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,610$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

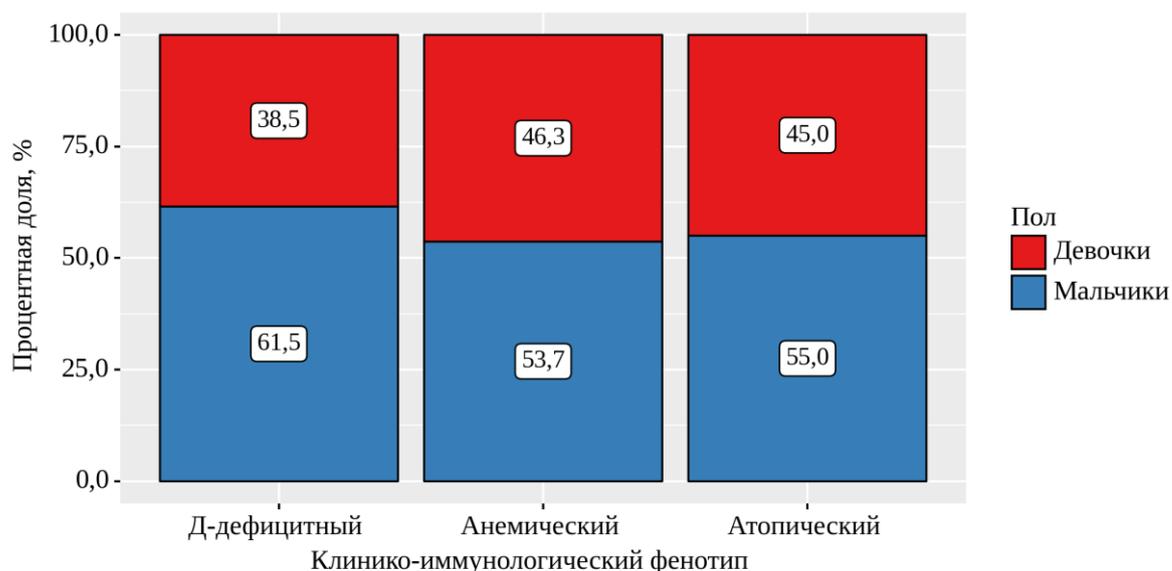


Рисунок 8 – Анализ показателей распределения по полу в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

Был проведен сравнительный анализ показателей по возрасту в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа. Медиана (Me) по возрасту среди детей с Д-дефицитным иммунологическим фенотипом составила 3 года, нижний и верхний квартили (Q1-Q3) составили 3 и 4 года, соответственно. В группах детей с анемическим и атопическими иммунными фенотипами Me составила 4 года. При этом Q1 и Q3 у детей с анемическим фенотипом составили 3 и 6 лет, с атопическим 3 и 5 лет, соответственно. Данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Анализ показателей по возрасту в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

Показатель	Категории	Возраст			p
		Me	Q1-Q3	n	
Клинико-иммунологический фенотип	Д-дефицитный	3	3 – 4	78	0,075
	Анемический	4	3 – 6	54	
	Атопический	4	3 – 5	60	

Примечание – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателей распределения по возрасту в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа, не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,075$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

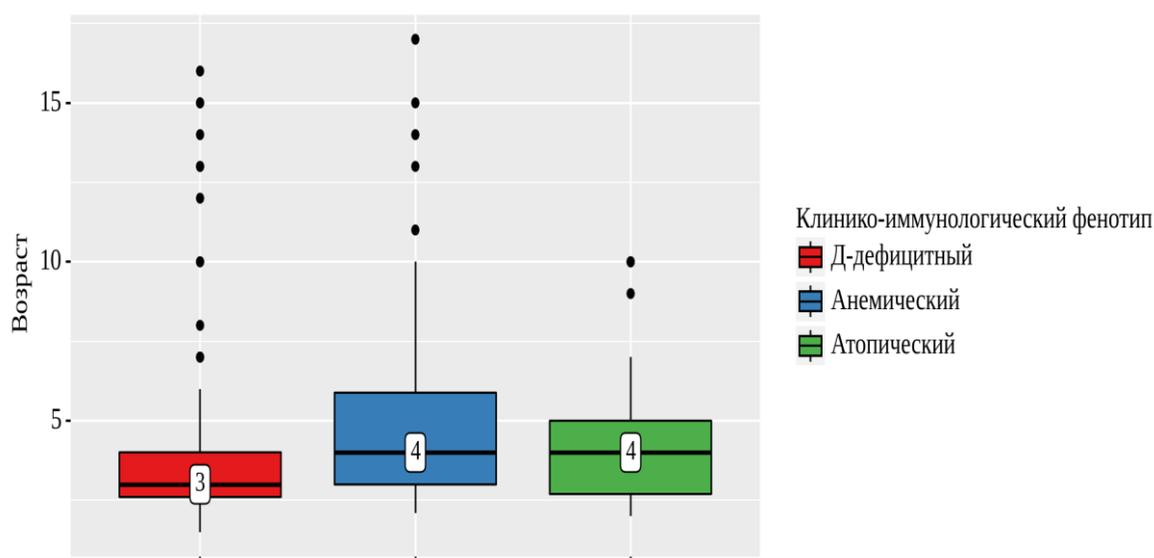


Рисунок 9 – Сравнительный анализ показателей по возрасту в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

В ходе исследования мы сравнили данные по кратности эпизодов респираторных заболеваний в году, длительности катарального и лихорадочного периодов, количества заболеваний ВДП (ларинготрахеиты, риниты, назофарингиты + заболевания ЛОР-органов в виде острых средних отитов), НДП (пневмонии, острые простые и обструктивные бронхиты), частоту применения антибактериальных препаратов и по длительности нахождения ребенка в стационаре. Ниже в таблице 9 приведены сравнительные данные в 3 подгруппах детей с РРИ.

Таблица 9 – Сравнительный анализ характеристики проявлений кратности РРИ в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

Показатели	Категории	Клинико-иммунологический фенотип			p
		Me	Q1-Q3	n	
Кратность эпизодов ОРЗ в год	Д-дефицитный	6	6 – 7	78	0,251
	Анемический	6	6 – 6	54	
	Атопический	6	6 – 7	60	
Длительность катарального периода	Д-дефицитный	5	4 – 5	78	< 0,001* p _{Атопический – Д-дефицитный} < 0,001 p _{Атопический – Анемический} < 0,001
	Анемический	4	4 – 5	54	
	Атопический	6	5 – 7	60	
Длительность лихорадочного периода	Д-дефицитный	4	3 – 4	78	0,213
	Анемический	3	3 – 4	54	
	Атопический	4	3 – 4	60	
Количество заболеваний ВДП	Д-дефицитный	4	3 – 4	78	< 0,001* p _{Атопический – Д-дефицитный} < 0,001 p _{Атопический – Анемический} < 0,001
	Анемический	4	4 – 4	54	
	Атопический	3	2 – 3	60	
Количество заболеваний НДП	Д-дефицитный	3	2 – 3	78	< 0,001* p _{Анемический – Д-дефицитный} = 0,018 p _{Атопический – Д-дефицитный} < 0,001
	Анемический	2	2 – 3	54	
	Атопический	4	4 – 4	60	
Количество курсов антибактериальных препаратов в течение года	Д-дефицитный	6	5 – 7	78	0,067
	Анемический	6	5 – 6	54	
	Атопический	6	6 – 7	60	
Продолжительность (дней) госпитализации	Д-дефицитный	6	5 – 7	78	0,097
	Анемический	6	6 – 7	54	
	Атопический	6	6 – 7	60	

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

В соответствии с представленной таблицей при оценке длительности катарального периода (рисунок 10), количества заболеваний ВДП (рисунок 11), количества заболеваний НДП (рисунок 12) в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа, были выявлены существенные различия (p<0,001) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса).

Далее были проведены попарные апостериорные сравнения с помощью критерия Данна с поправкой Холма, для выявления в каких группах были

обнаружены статистические различия. По длительности катарального периода между подгруппами были статистически значимы и составили: атопический – Д-дефицитный ($p < 0,001$) и атопический – анемический фенотипы ($p < 0,001$), что утверждает о том, что у детей с атопическим фенотипом был более длительный катаральный период. При сравнении количества заболеваний ВДП между подгруппами были получены следующие значения: атопический – Д-дефицитный ($p < 0,001$) и атопический – анемический фенотипы ($p < 0,001$), т.е. заболевания ВДП у детей с анемическим и Д-дефицитным фенотипами встречались чаще, по сравнению с атопическим. При сравнении показателей количества заболеваний НДП между подгруппами были получены следующие значения: атопический – Д-дефицитный ($p < 0,001$) и атопический – анемический ($p < 0,001$). У детей с атопическим иммунным фенотипом, чаще были заболевания НДП в виде обструктивных бронхитов, по сравнению с двумя другими подгруппами. Таким образом, полученные результаты между данными подгруппами были статистически различны.

При оценке кратности эпизодов ОРЗ в год ($p = 0,251$), длительности лихорадочного периода ($p = 0,213$), количества курсов антибактериальных препаратов в течение года ($p = 0,067$), продолжительности госпитализации в стационаре ($p = 0,097$) в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа, не удалось выявить статистически значимых различий (*используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса*).

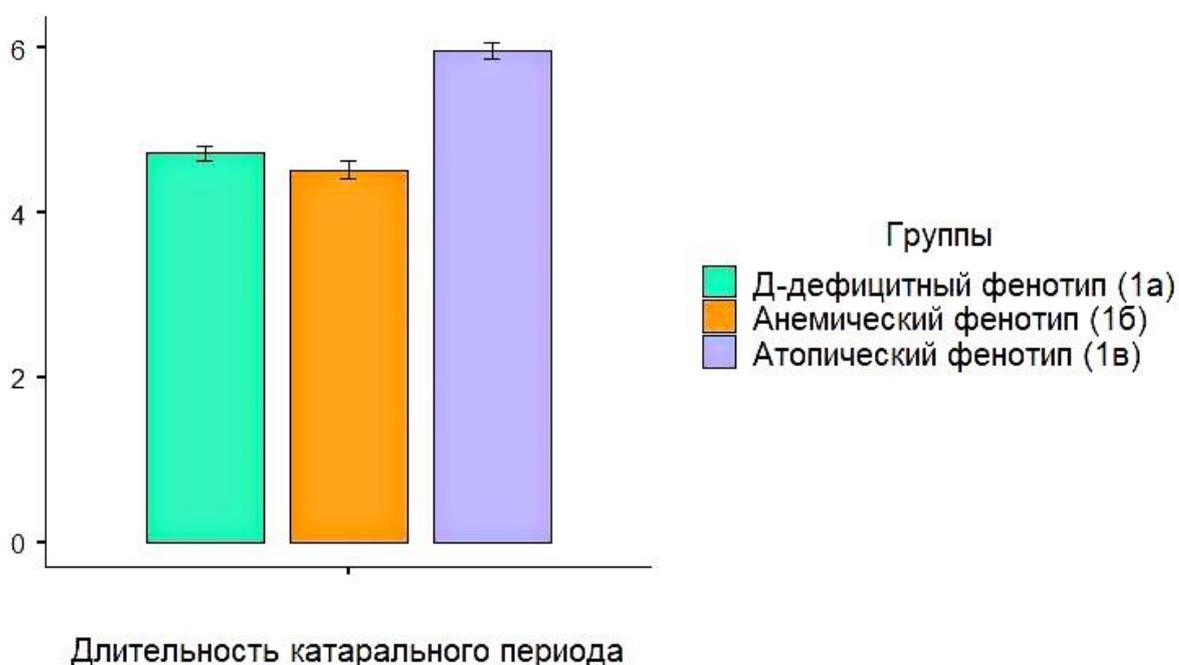


Рисунок 10 – Анализ длительности катарального периода в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

На рисунке 10 продемонстрировано сравнение подгрупп по длительности катарального периода. В группе детей с атопическим фенотипом катаральный

период был длительнее, по сравнению с другими подгруппами. Медиана в подгруппе у детей с атопией составила 6 дней, против Д-дефицитного – 4 дня и анемического фенотипов – 5 дней ($p < 0,001$).

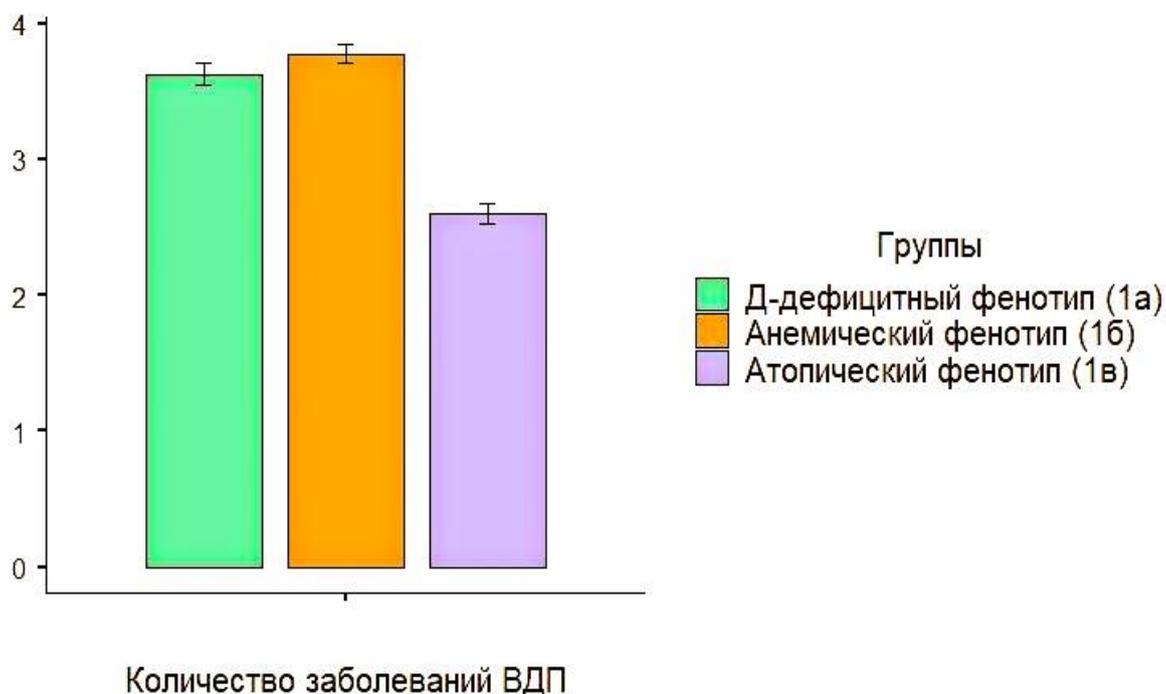


Рисунок 11 – Анализ количества заболеваний ВДП в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа

Согласно представленным данным на рисунке 11 можно отметить, что у детей с анемией и Д-дефицитом количество эпизодов заболеваний ВДП (ларинготрахеиты, риниты, назофарингиты + заболевания ЛОР-органов в виде острых средних отитов) было больше, по сравнению с пациентами страдающей аллергии. Медиана при этом у детей с анемическим и Д-дефицитным фенотипами составила 4 эпизода, против 3 эпизодов у детей с атопическим фенотипом ($p < 0,001$).

На основе проведенного анализа, по данным представленными на рисунке 12 можно утверждать, что у детей с атопическим фенотипом заболевания НДП встречались намного чаще, чем в двух других группах. Медиана составила 4 эпизода против 3 эпизодов у детей с Д-дефицитным и 2 эпизодам с анемическим фенотипами ($p < 0,001$). Чаще у детей с атопическим фенотипом заболевания НДП проявлялись в виде обструктивного и острого бронхитов.

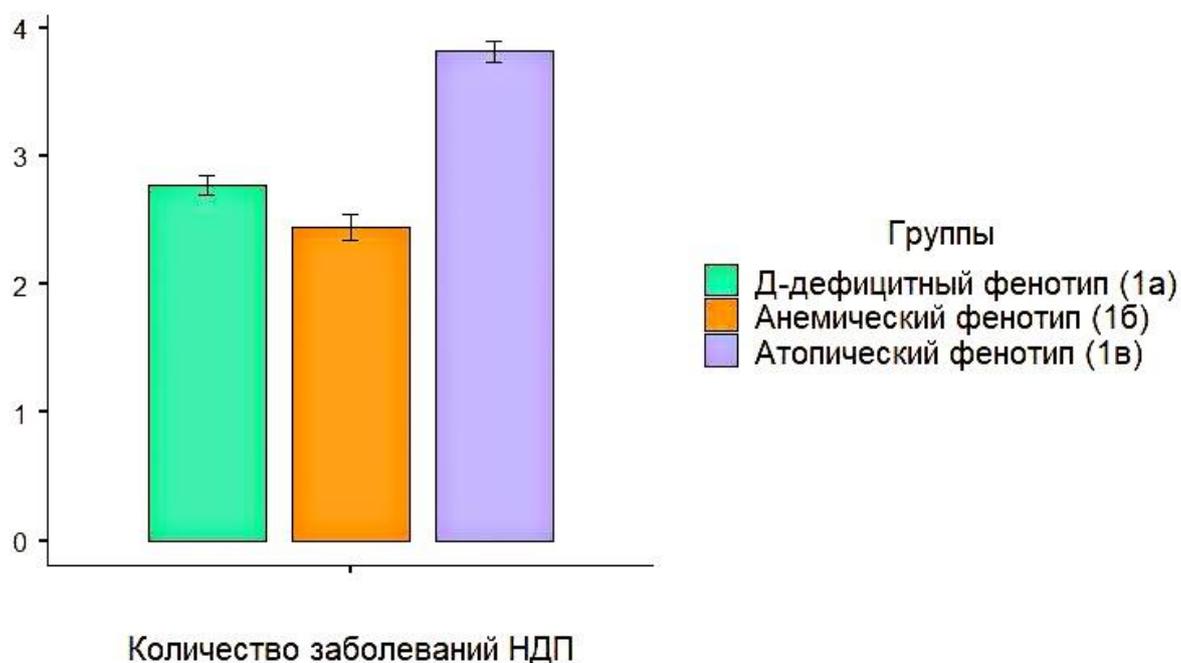


Рисунок 12 – Анализ количества заболеваний НДП в зависимости от клиничко-иммунологического фенотипа

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у детей с РРИ с атопическим фенотипом наблюдался более длительный катаральный период и остаточный кашель. Заболевания ВДП чаще встречались у детей с Д-дефицитным и анемическим фенотипами.

3.2. Характеристика клиничко-лабораторных обследований детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, перенесших COVID-19

На 2 этапе нашего исследования мы провели ретроспективное исследование стационарных и амбулаторных карт детей, которые переболели коронавирусной инфекцией. Всего было исследовано 516 архивных документов. Дальнейшее наше наблюдение за пациентами было в дизайне проспективного исследования.

Следуя нашим целям и задачам исследования, мы выделили группу детей с РРИ, перенесших коронавирусную инфекцию – группа 2. Критериями включения было наличие РРИ и перенесенная коронавирусная инфекция. Всего пациентов было 122.

Возраст пациентов составил от 2,5 до 17 лет (mean (SD) 5,6±3,41 год). Мальчиков было 67 (54,9%), девочек 55 (45,1%) (рисунок 13).

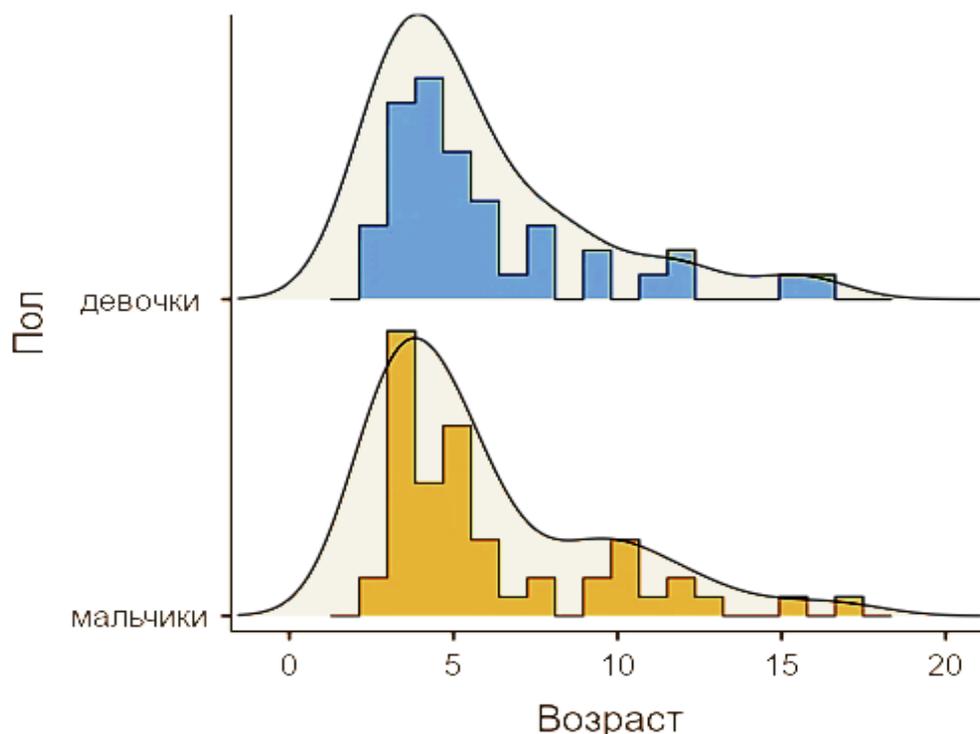


Рисунок 13 – Распределение детей по полу и возрасту (группа 2)

Изучая особенности возрастного состава были получены следующие данные: дети младше 3 лет составили – 27,1%, от 3 до 5 лет – 40,2%, от 5 до 10 лет – 18,0%, старше 10 лет – 14,7%. Наибольший процент детей с РПИ, переболевших коронавирусную инфекцию составили дети в возрасте от 3 до 5 лет (таблица 10).

Таблица 10 – Возрастной состав больных детей с РПИ, перенесших COVID-19

Возраст пациентов	Общее число наблюдений	Процентное соотношение (%)
До 3 лет	33	27,1
3-5 лет	49	40,2
5-10 лет	22	18,0
Старше 10 лет	18	14,7
Итого:	122	100

Анализируя клинические и лабораторные данные пациентов с РПИ, основными жалобами во время госпитализации с коронавирусной инфекцией были: сухой кашель (94,7%), повышение температуры тела (82,7%), потеря аппетита (77,3%), слабость и вялость (76,1%), заложенность носа/ринорея (71,1%), боль в горле (65,1%), одышка/затрудненное дыхание (46,4%), тошнота/рвота (9,9%), диарея (7,9%) (рисунок 14).

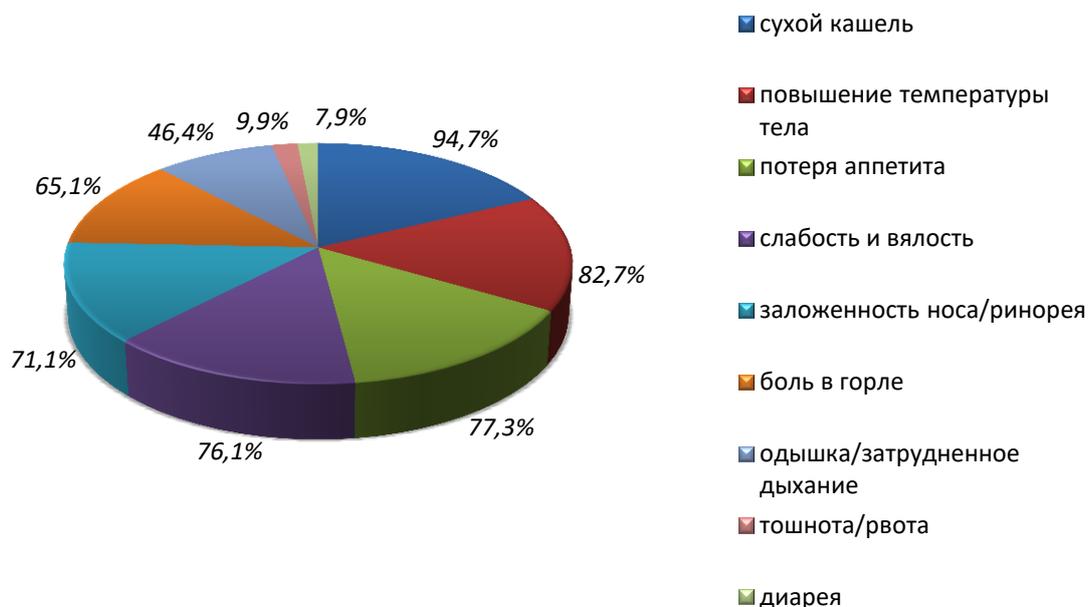


Рисунок 14 – Клинические симптомы COVID-19 у детей с РРИ

Из лабораторных данных на момент госпитализации у детей с РРИ при коронавирусной инфекции чаще выявлялась лимфопения, что составило 64,9%, умеренное повышение лейкоцитов – 13,8%, повышение СОЭ – 55,3%, СРБ – 52,1%, дефицит витамина D – 47,9%, повышенный иммуноглобулин E – 32,9%. По биохимическим показателям (креатинин, мочеви́на, общий билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза, лактатдегидрогеназа), гемостазу, ОАМ данные были в пределах референсных значений.

По результатам рентгенограммы, у детей с РРИ чаще встречалась двусторонняя нижнедолевая пневмония (43,6%) и очаговая (25,5%). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составило $8,5 \pm 1,0$ дней.

В ходе исследования и анализе данных было обнаружено, что у детей с низким уровнем витамина D, был более высокий риск возникновения двусторонней пневмонии (рисунок 15). А у детей с повышенным IgE сохранялся длительный остаточный кашель после клинического улучшения.

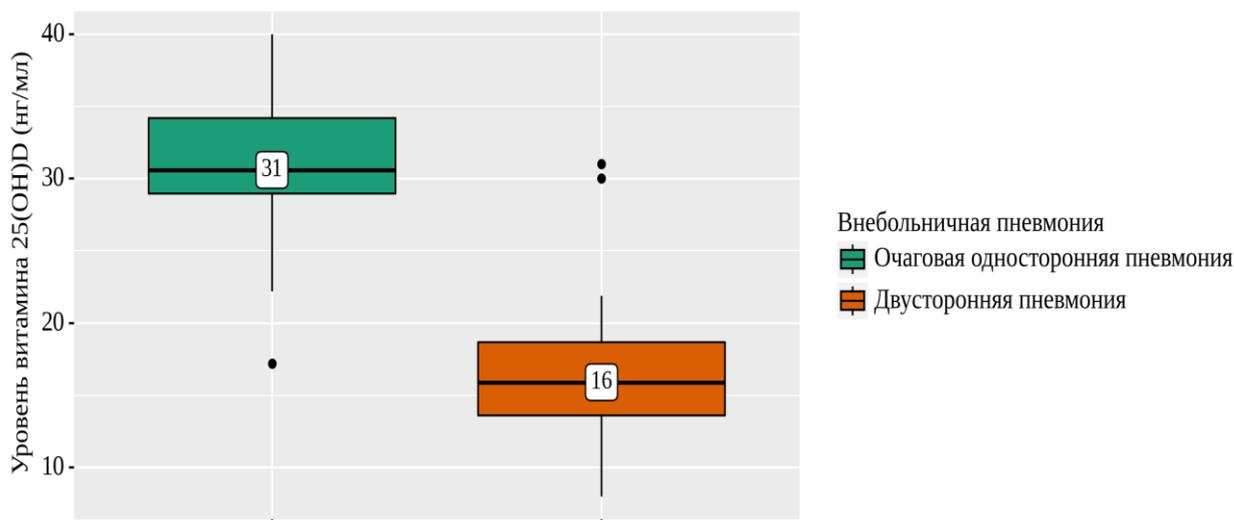


Рисунок 15 – Анализ уровня витамина 25(OH)D в зависимости от пневмонии

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании пневмонии от уровня витамина D, мы применили метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Исходя из полученных данных при оценке уровня витамина 25(OH)D в зависимости от внебольничной пневмонии, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: *U-критерий Манна-Уитни*).

При оценке зависимости вероятности двусторонней пневмонии от уровня витамина 25(OH)D с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунки 16, 17).

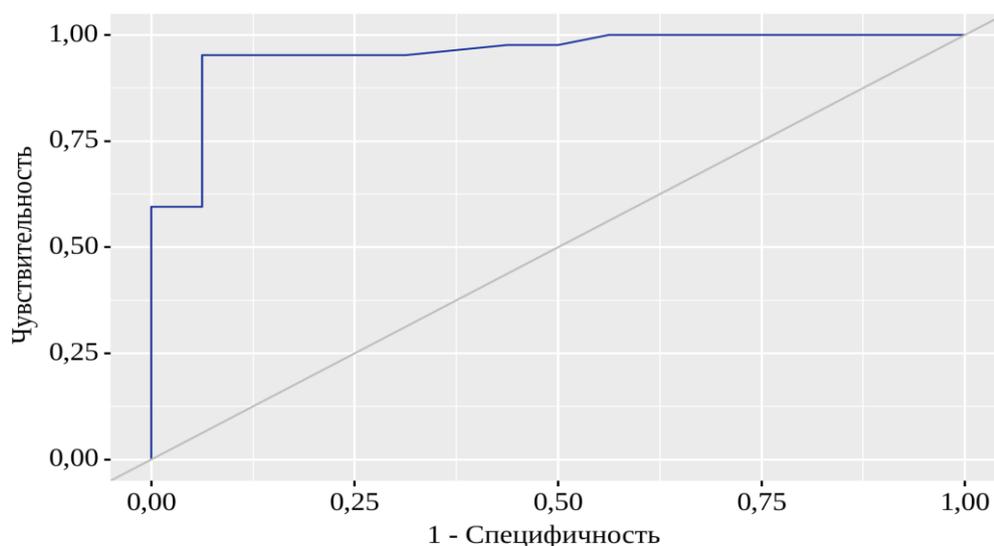


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности внебольничной пневмонии от уровня витамина 25(OH)D

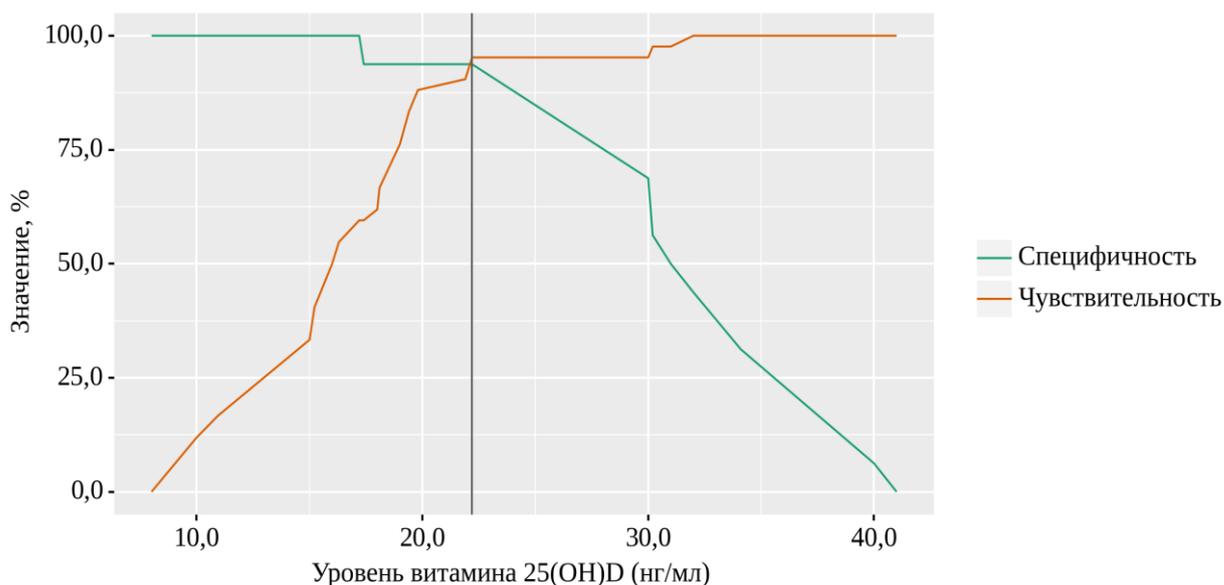


Рисунок 17 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня витамина 25(ОН)D

Площадь под ROC-кривой составила $0,956 \pm 0,037$ с 95% ДИ: 0,884 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение уровня витамина 25(ОН)D в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 22,20 нг/мл. Двусторонняя пневмония прогнозировалось при значении уровня витамина 25(ОН)D ниже данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,2 и 93,8%, соответственно.

Полученные результаты нам позволяют подтвердить и выделить ведущие иммунные фенотипы у данной группы детей – Д-дефицитный и атопический, так как у детей с аллергией сохранялся более длительный остаточный кашель.

В ходе опроса детей и их представителей было отмечено сокращение кратности РРИ в 2 раза у 35,3% ($n=43$). Мы предполагаем, это связано с тем, что во время пандемии коронавирусной инфекции были введены ограничительные мероприятия. Так как, в Казахстане с 16 марта по 11 мая 2020 года было введено чрезвычайное положение из-за угрозы распространения COVID-19, с постепенным ослаблением карантинных мер в зависимости от эпидемиологической ситуации в стране. Для сокращения распространения коронавирусной инфекции были приняты различные меры, такие как социальное дистанцирование, закрытие школ и детских садов, закрытие потенциально переполненных предприятий, удаленная (онлайн) работа и ограничения на въезд и выезд из страны.

При исследовании детей с РРИ, переболевших COVID-19 был установлен постковидный синдром, что составил 51,6% ($n=63$). Основными жалобами были быстрая утомляемость и слабость 82,8%, эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость, частые истерики) 60,9%, нарушение сна 40,6%, длительный остаточный кашель 34,7%, кожные высыпания 32,8%, сниженный аппетит 31,3%, головные боли и головокружения 10,9%. Стоит

отметить, что кожные высыпания чаще встречались у детей с atopическим фенотипом.

В постковидном периоде из лабораторных показателей чаще в данной группе детей (n=122) были отмечены снижение количества лейкоцитов 20,7%, лимфоцитов 50,5%, гемоглобина 31,5%, повышение СОЭ 31,7%, снижение общего белка 29,7%, ферритина 40,6%, витамина D 74,3%, повышение СРБ 23,8%, IgE 34,7% (рисунок 18). Суммарные антитела к SARS-CoV-2 выработались у 88,7%.

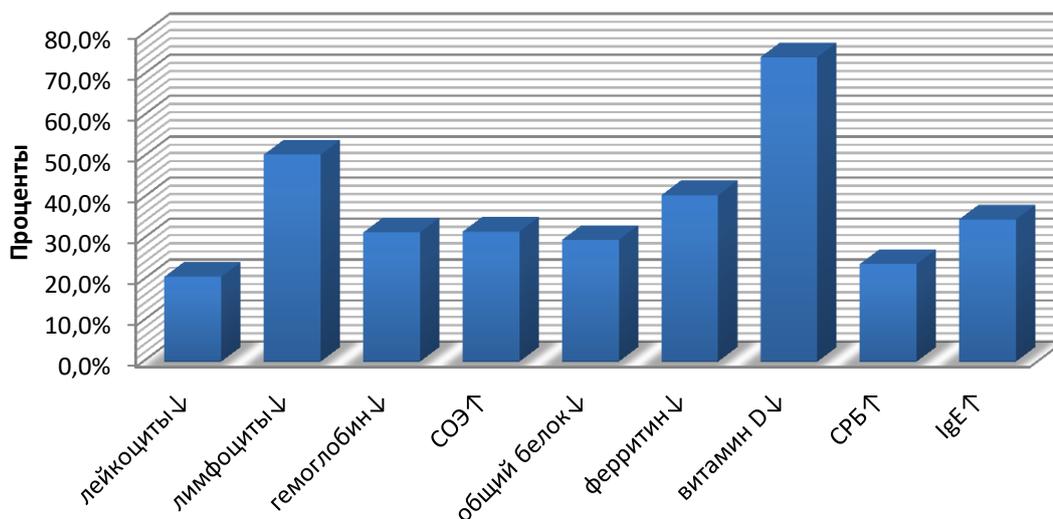


Рисунок 18 – Лабораторные показатели детей с РПИ, после перенесенной коронавирусной инфекции

При оценке гуморального звена иммунного статуса было выявлено снижение иммуноглобулинов IgA 61,4% (n=75), IgG 39,3% (n=48), IgM был в пределах нормальных референсных значений.

При ретроспективном анализе медицинской документации основными жалобами при госпитализации с коронавирусной инфекцией были: сухой кашель, (94,7%), повышение температуры тела (82,7%), потеря аппетита (77,3%), слабость и вялость (76,1%), заложенность носа/ринорея (71,1%), боль в горле (65,1%), одышка/затрудненное дыхание (46,4%), тошнота/рвота (9,9%), диарея (7,9%).

Таким образом, в группе 2 – детей с РПИ, которые переболели коронавирусной инфекцией были отмечены постковидный синдром, отдаленные изменения в анализах крови в виде снижения лейкоцитов, лимфоцитов, анемии, низкого уровня витамина D, иммуноглобулинов А и G, белка, воспалительных процессов в виде повышения СРБ, СОЭ, IgE.

При оценки распределения иммунных фенотипов у детей с РПИ в доковидном и постковидном периоде было одинаковым, нам не удалось выявить статистических различий между группами (p=0,317). Но, стоит отметить, что у детей с atopическим фенотипом чаще отмечались кожные

проявления в постковидном периоде и длительный остаточный кашель после выздоровления.

При статистическом прогнозировании пневмонии от уровня витамина D, с помощью метода анализа ROC-кривых, гипотетически было установлено, что при низком уровне витамина D возрастал риск развития двусторонней пневмонии у детей с РПИ.

3.3 Характеристика клинико-лабораторных обследований детей, перенесших COVID-19

В ходе научно-исследовательской работы проведено изучение эпидемиологических, клинико-anamнестических, лабораторных, инструментальных данных пациентов, переболевших коронавирусной инфекцией. Как было сказано ранее, изначальное исследование было в дизайне ретроспективного анализа 516 медицинской документации детей с COVID-19. В исследование было включено 180 эпизодически болеющих детей, которые перенесли коронавирусную инфекцию – контрольная группа. Т.е., это группа здоровых детей, без сопутствующих наследственных и тяжелых заболеваний. Критериями включения были: возраст младше 18 лет, наличие подтвержденного положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2, информированное согласие пациентов, отсутствие сопутствующих заболеваний.

По половому признаку контрольная группа 3 распределилась следующим образом: мальчиков 97 (53,9%), девочек 83 (46,1%). Возраст детей, включенных в исследование, составил от 2 до 17 лет. Среднее значение возраста mean (SD) $7,9 \pm 4,69$ лет (рисунок 19).

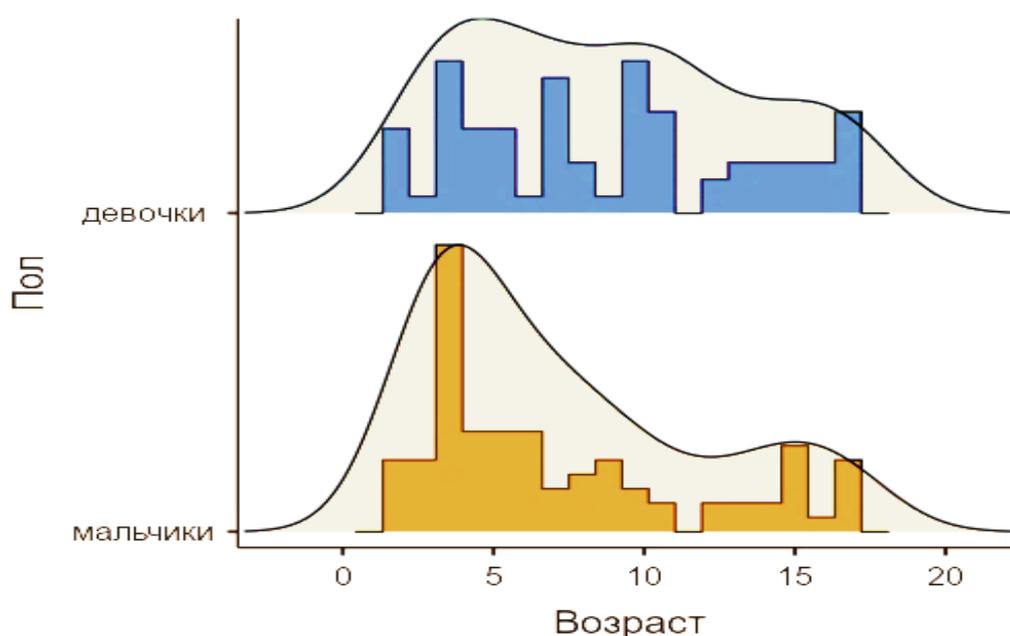


Рисунок 19 – Распределение детей по полу и возрасту группа 3 (контрольная)

При анализе возрастной структуры были получены следующие данные: дети младше 3 лет составили – 12,2%, от 3 до 5 лет – 33,9%, от 5 до 10 лет – 28,9%, старше 10 лет – 25,0%. Наибольший процент детей с РПИ, переболевших коронавирусной инфекцией составил от 3 до 5 лет среди мальчиков, а также среди девочек в возрасте от 5 до 10 лет (таблица 11).

Таблица 11 – Возрастной состав больных детей, перенесших COVID-19

Возраст пациентов	Общее число наблюдений	Процентное соотношение (%)
До 3 лет	22	12,2
3-5 лет	61	33,9
5-10 лет	52	28,9
Старше 10 лет	45	25,0
Итого:	180	100

Анализируя особенности клинического течения коронавирусной инфекции в острый период в данной группе 3 детей, основными симптомами были: повышение температуры тела 54,6%, слабость/вялость 48,5%, сухой кашель 46,9%, боль или першение в горле 23,8%, насморк/заложенность носа 22,3%, отсутствие аппетита 12,3%, одышка/дискомфорт в грудной клетке 9,2%, жидкий стул 8,5%, головные боли/головокружения 7,7%, боли в животе 6,9%, рвота 5,4%, потеря обоняния 4,6%, беспокойство 3,8%, высыпания по телу 1,5%, артралгии и периферические отеки по 0,8% (рисунок 20).



Рисунок 20 – Клинические симптомы коронавирусной инфекции в контрольной группе 3 детей без РПИ

Установлено, что COVID-19 у детей без РПИ проявлялся в виде ОРВИ 46,3%, бессимптомного течения 31,4%, острого простого бронхита 23,8% и внебольничной двусторонней пневмонии – 13,3%. Далее приведем 2 клинического примера течения коронавирусной инфекции у здоровых детей.

Клинический пример №1

Пациент Э., 2006 г.р. Номер медицинской документации №6942, находилась на стационарном лечении с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19. Бессимптомное носительство (ПЦР назофарингиального мазка от 16.05.2020г. – положительный).

Анамнез заболевания: Ребенок был госпитализирован в профильный стационар, как контактный от обоих родителей (ПЦР-положительный от 13.05.2020г.). При ПЦР обследовании назофарингиального мазка у ребенка был выявлен положительный результат. При поступлении в стационар жалоб не предъявляла, катаральных явлений, температуры не отмечалось.

Анамнез жизни: ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Профилактические прививки получала соответственно национальному календарю прививок. Перенесенные заболевания: редко болеет ОРЗ. Туберкулез, венерические заболевания в семье отрицает. На Д-учете не состоит. Аллергоанамнез не отягощен.

Лабораторно-диагностические исследования:

При поступлении: ОАК: Гемоглобин - 136,0 г/л; Эритроциты - $5,52 \cdot 10^{12}/л$; Гематокрит - 42,50%; Тромбоциты - $170,0 \cdot 10^9/л$; Лейкоциты - $5,10 \cdot 10^9/л$; Нейтрофилы (%) - 61,700%; Моноциты (%) - 3,5%; Лимфоциты - 34,800%; СОЭ (по Панченкову) - 15 мм/час.

Биохимический анализ крови: АЛт - 11,30 Ед/л; АСаТ - 15,90 Ед/л; Билирубин (общий) - 3,40 мкмоль/л; Глюкоза (сахар крови) - 5,39 ммоль/л; Креатинин - 40,000 мкмоль/л; Мочевина - 3,63 ммоль/л; Общий белок - 65,0 г/л.

ОАМ: Цвет - жёлтый; Прозрачность - слабо-мутная; Лейкоциты - 6-5-6 клеток/мкл; Относительная плотность - 1,030; Реакция - 6,0; Эпителий плоский - 2-1-2 в п/зр; Слизь - +; Ураты - ++; ОАМ на анализаторе Лейкоциты - 6-5-6 клеток/мкл; Относительная плотность - 1,030; Реакция - 6,0.

ПЦР РНК COVID-19 – положительный.

При выписке:

31.05.2020 12:52 ОАК: Гемоглобин - 121,0 г/л; Эритроциты - $4,77 \cdot 10^{12}/л$; Гематокрит - 34,80%; Тромбоциты - $221,0 \cdot 10^9/л$; Лейкоциты - $6,40 \cdot 10^9/л$; Нейтрофилы (%) - 63,600%; Моноциты (%) - 6,5%; Лимфоциты - 29,900%; СОЭ СОЭ (по Панченкову) - 26 мм/час; Подсчет лейкоформулы Сегментоядерные - 63,6%; Моноциты - 6,5%; Лимфоциты - 29,9%.

ПЦР-тест №57462 РНК вируса COVID-19 – отрицательно.

Инструментальные исследования:

Электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях). Заключение:

Ритм правильный, синусовая аритмия с ЧСС 73-107 уд/мин. Нормальное положение ЭОС. P - 0,08 сек, PQ - 0,18 сек, QRS - 0,08 сек.

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция)
Заключение:

Патологических изменений не выявлено (рисунок 21).

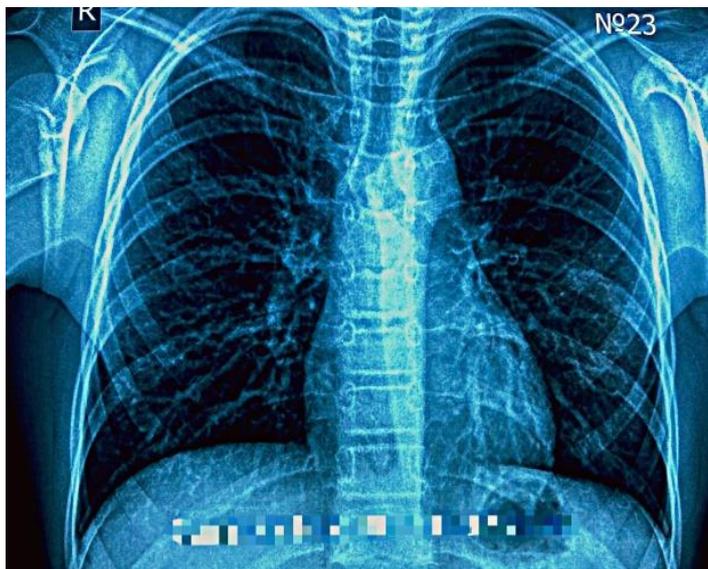


Рисунок 21 – Пациент Э., бессимптомное течение COVID-19

Состояние при выписке: пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример №2.

Пациент А., 2007 г.р. Номер медицинской документации №8252, находилась на стационарном лечении с диагнозом: Коронавирусная инфекция COVID-19. Вирусная пневмония неустановленная. Правосторонняя интерстициальная пневмония, острое течение, ДН 0 степени.

Жалобы при поступлении: повышение температуры тела до 38,5*С, нарастающая слабость, вялость, отсутствие аппетита, сухой кашель, боль в горле.

Анамнез заболевания: ребенок заболел остро, болеет 1 сутки. Отмечаются вышеперечисленные жалобы. Был контакт с отцом, у которого положительный результат ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2. В динамике состояние ребенка с ухудшением, в связи с этим *бригадой скорой помощи был госпитализирован в профильный стационар.*

Анамнез жизни: ребенок рос и развивался соответственно возрасту. Профилактические прививки по национальному календарю. Из перенесенных заболеваний: болеет ОРВИ сезонно. Наследственность не отягощена. На Д-учете не состоит. Аллергоанамнез спокоен.

При поступлении: общее состояние было оценено как средней степени тяжести за счет интоксикационного, катарального синдромов. Сознание ясное, на вопросы отвечает адекватно. Сон не нарушен. На момент осмотра нормотермия Менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы обычной окраски, тургор кожи сохранен, высыпаний на теле нет. Видимые слизистые розовой окраски, влажные. Дыхание через нос свободное. Кашель влажный

частый Зев гиперемирован, гнойных налетов нет. Склеры обычной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Мышечная ткань развита удовлетворительно, тонус сохранен. Костно-суставная система без деформаций и патологических изменений. Грудная клетка в акте дыхания участвует симметрично. Аускультативно дыхание в легких жесткое, ослабленно с правой стороны, хрипов, одышки нет. Аускультативно сердечные тоны ясные, ритм правильный. Язык влажный, обложен слегка белесоватым налетом. Живот мягкий, симметричный, не вздут, безболезненный. Сигма не спазмирована. Перистальтика выслушивается во всех отделах. Печень и селезенка не увеличена. Симптомов раздражения брюшины нет Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стула не было. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

Лабораторно-диагностические исследования:

ОАК: Гемоглобин - 156,0 г/л; Эритроциты - $5,03 \cdot 10^{12}$ /л; Гематокрит - 47,00%; Тромбоциты - $163,0 \cdot 10^9$ /л; Лейкоциты - $3,80 \cdot 10^9$ /л; Лимфоциты - 19,800%; Процент клеток ср. размеров(Mid%) - 5,6%; Процент гранулоцитов(Gran%) - 74,6%; Моноциты - 5,6%; СОЭ (по Панченкову) – 7 мм/час.

ПЦР РНК COVID-19 – положительный.

Инструментальные исследования:

Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция)

Заключение: Острая правосторонняя интерстициальная пневмония

Ребенок получил лечение согласно протоколу МЗ РК от 16 октября 2020 года №117 – Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Течение коронавирусной инфекции в данной группе детей протекало от легкой до средне-тяжелой степени. Средняя продолжительность госпитализации составило $9,38 \pm 4,5$ дней. После, перенесенной COVID-19, при опросе родителей был отмечен постковидный синдром у 33,8% (n=61), который проявлялся в виде нарастающей слабости/усталости 62,3%, остаточного кашля длительностью до 2 недель после выздоровления 29,5%, снижения концентрации памяти 16,4%, головные боли/головокружения 13,1%, потеря вкуса/обоняния 9,0%.

При лабораторном обследовании после COVID-19 были отмечены следующие изменения: сниженный уровень витамина D 80,5%, гипервитаминоз D (>100 нг/мл) 1,1%, снижение количеством лейкоцитов 12,2%, лимфоцитов 32,8%, гемоглобина 12,2%, ферритина 33,9%, повышение СРБ 12,2%, IgE 21,5%, СОЭ 21,1%, умеренный лейкоцитоз 6,1% (рисунок 22). У 90,2% были обнаружены суммарные антитела к SARS-CoV-2.

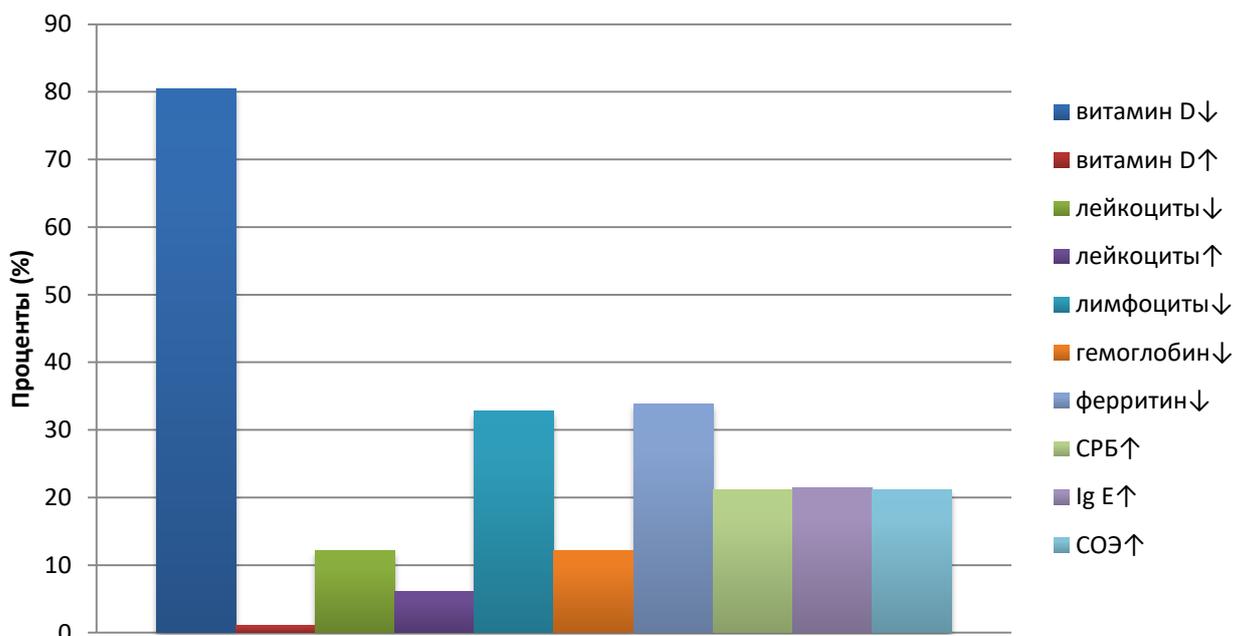


Рисунок 22 – Лабораторные показатели детей без РПИ в постковидном периоде

Таким образом, в контрольной группе детей было обнаружено сниженный уровень витамина D (<30 нг/мл), лейкоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, ферритина, повышение СРБ, IgE, СОЭ и умеренный лейкоцитоз. У большинства детей выработались антитела к SARS-CoV-2. Клинические проявления и отдаленные последствия после коронавирусной инфекции были схожи при сравнении с научными литературными данными зарубежных исследований.

4 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ И АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННЫХ МЕТОДОВ ИММУННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

4.1 Описание и сравнение основных клинико-лабораторных характеристик пациентов в исследуемых группах

В научно-исследовательской работе в трех группах мы применили отбор пациентов одинаковые по возрасту, т.е. мы набирали в группу исследования детей от 2 до 17 лет. Младше 2 лет были исключены в трех группах. Так как, для утверждения того, относятся ли дети в группу с РРИ, требуется минимальное наблюдение за детьми в течение 2 лет. Поэтому, пациенты до 2 лет были не включены в исследуемую группу. Несмотря на то, что набор детей начинался с 2 лет, при сравнении возраста в трех группах были выявлены статистические различия ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Анализ возраста пациентов в зависимости от групп

Категории	Возраст (лет)			p
	Me	Q1 – Q3	n	
Группа 1	4	3 – 5	192	< 0,001* p Группа 2 – Группа 1 = 0,050 p Группа 3 – Группа 1 < 0,001 p Группа 3 – Группа 2 = 0,001
Группа 2	4	3 – 7	122	
Группа 3	6	3 – 10	180	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Согласно данной таблице 12, при апостериорные сравнений – с помощью критерия Данна с поправкой Холма, статистические значимые различия по возрасту выявлены между группами 1 и 3, 2 и 3 ($p < 0,001$; $p = 0,001$ соответственно). Между 1 и 2 группами статистических различий не обнаружено ($p = 0,05$). Медиана в группах 1 и 2 составила 4 года, в группе 3 – 6 лет. Нижний и верхний квартили в группе 1 составили: 3-5 лет; в группе 2: 3-7 лет; группе 3: 3-10 лет ($p < 0,001$).

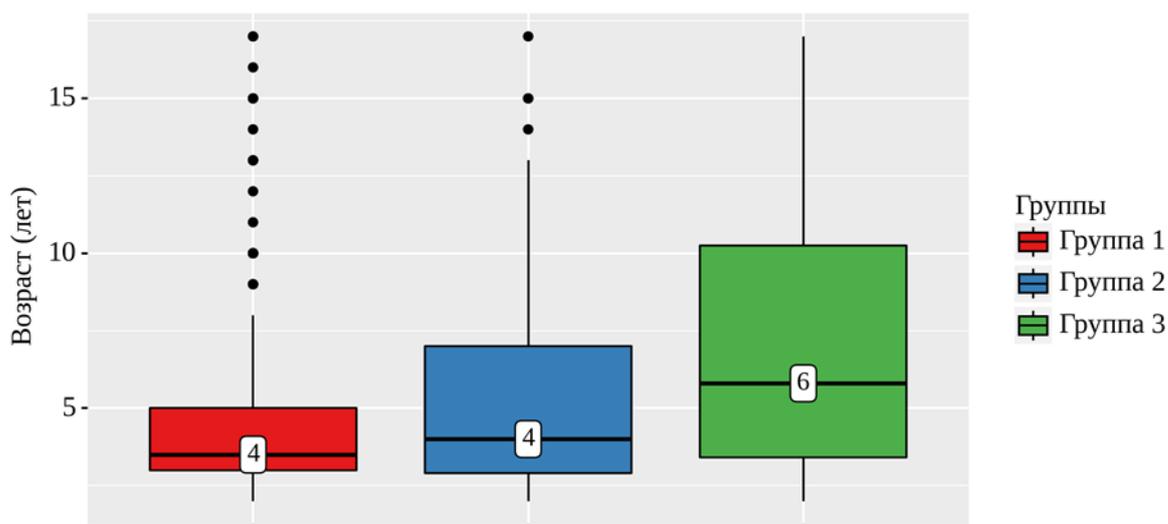


Рисунок 23 – Анализ возраста пациентов в зависимости от групп

При сравнении по половому признаку в зависимости от групп, не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,796$) (используемый метод: *Хи-квадрат Пирсона*) (таблица 13), процентное соотношение продемонстрировано на рисунке 24.

Таблица 13 – Сравнительный анализ по половому признаку в зависимости от групп

Показатель	Категории	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
Пол	Девочки	82 (42,7)	55 (45,1)	83 (46,1)	0,796*
	Мальчики	110 (57,3)	67 (54,9)	97 (53,9)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

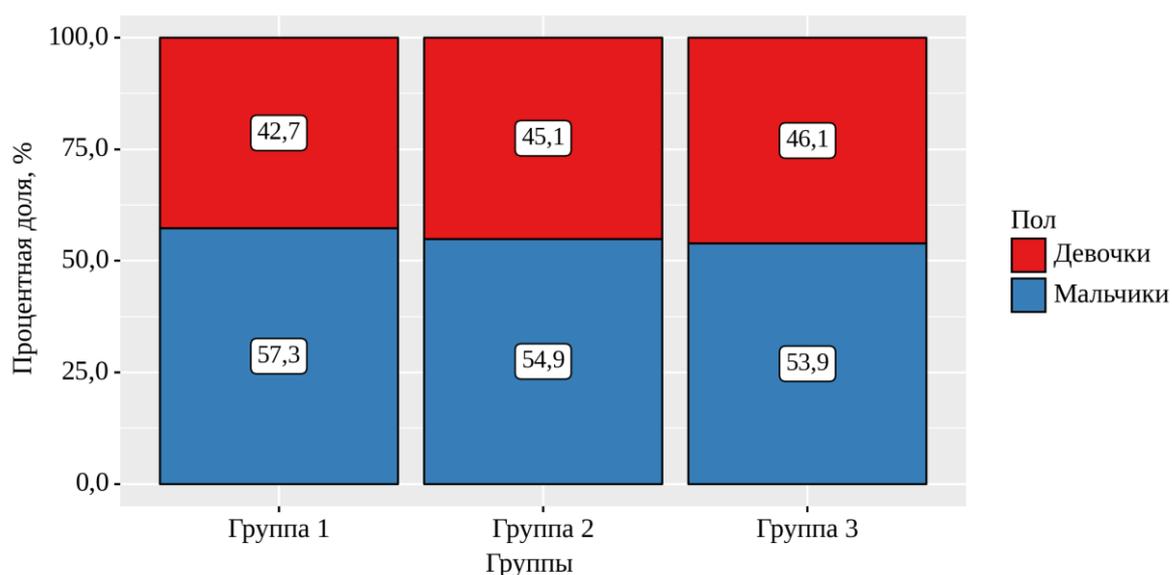


Рисунок 24 – Анализ процентного соотношения по половому признаку в зависимости от групп

В ходе научного исследования и анализа данных литературы, о различий между пациентами с РРИ и здоровыми детьми. Мы решили провести собственное сравнение между исследуемыми группами. Данные приведены ниже в таблице 13, где мы сравнили детей с РРИ (группа 1) и эпизодически болеющих детей, без РРИ (группа 3). Для сравнения мы использовали данные по количественным показателям по кратности, длительности РИ, катарального и лихорадочного периодов, госпитализации, количества заболеваний ВДП и НДП, а также частоты применения антибактериальных препаратов до начала пандемии коронавирусной инфекции.

Таблица 14 – Сравнение клинических показателей группы 1 и группы 3 до начала пандемии коронавирусной инфекции

Показатели	Категории	Группы			p
		Me	Q1 – Q3	n	
Кратность эпизодов ОРЗ в год	Группа 1	6	6 – 7	192	< 0,001*
	Группа 3	4	3 – 4	180	
Длительность катарального периода	Группа 1	5	4 – 5	192	0,244
	Группа 3	4	4 – 5	180	
Длительность лихорадочного периода	Группа 1	4	3 – 4	192	0,355
	Группа 3	4	4 – 4	180	
Количество заболеваний ВДП	Группа 1	4	3 – 4	192	< 0,001*
	Группа 3	3	3 – 4	180	
Количество заболеваний НДП	Группа 1	3	2 – 3	192	< 0,001*
	Группа 3	2	1 – 2	180	
Количество дней госпитализаций	Группа 1	7	5 – 7	192	0,850
	Группа 3	6	5 – 6	180	
Количество курсов антибактериальных препаратов в течение года	Группа 1	6	5 – 7	192	< 0,001*
	Группа 3	2	2 – 2	182	
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

В соответствии с полученными данными, представленной в данной таблице при оценке показателей по кратности ОРЗ в год, среднее значение которого в группе 1 составило $6,4 \pm 0,6$ и в группе 3 – $3,84 \pm 0,8$ раз, количества заболеваний ВДП ($3,78 \pm 0,64$ и $3,24 \pm 0,73$) и НДП ($2,78 \pm 0,76$ против $1,82 \pm 0,59$), применения курсов антибактериальных препаратов в течение года ($5,98 \pm 1,13$ и $1,88 \pm 0,51$), нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью *U-критерия Манна-Уитни*. И напротив, при сравнении показателей по длительности катарального ($p=0,244$), лихорадочного периодов ($p=0,355$) и по количеству дней госпитализаций ($p=0,850$) не удалось установить статистически значимых различий между 1 и 3 группами.

Таким образом, проведенная нами сравнительная оценка по клиническим данным показывает, что дети с РРИ чаще болеют РИ и применяют в лечении

больше антибактериальных препаратов, по сравнению с эпизодически болеющими детьми (без РРИ).

Далее в ходе анализа исследования мы сравнили лабораторные показатели в трех группах детей. Согласно лабораторным результатам, обобщенным в таблице 15, между исследуемыми группами не было обнаружено статистически значимых различий по каким-либо лабораторным показателям, за исключением следующих параметров: сниженного гемоглобина < 110 г/л (группа 1 = 34,8%, группа 2 = 48,5% и группа 3 = 12,2%; $p=0,016$), лейкоцитов < 5×10^9 /л (группа 1= 8,3%, группа 2 = 20,7%, группа 3 = 12,2%; $p=0,04$), нейтрофилов (абс.кол-во) < 2×10^9 /л (группа 1=14,7%, группа 2 = 25,4%, группа 3 = 9,8%; $p=0,051$), лимфоцитов < 30 % (группа 1 = 15,6%, группа 2 = 50,7%, группа 3 = 32,8%; $p<0,001$), лимфоцитов (абс.кол-во) < $1,5 \times 10^9$ /л (группа 1 = 15,6%, группа 2 = 47,1%, группа 3 = 27,5%; $p<0,001$), ускоренное СОЭ > 10 мм/ч (группа 1 = 5,8%, группа 2 = 31,7%, группа 3 = 21,1%; $p = 0,001$), СРБ > 5 мг/мл (группа 1 = 5,6%, группа 2 = 23,8%, группа 3 = 13,2%; $p<0,001$), ферритина < 10 нг/мл (группа 1= 34,8%, группа 2 = 40,6%, группа 3 = 33,9%; $p=0,017$), недостаточный уровень витамина D <30 нг/л (группа 1 = 46,7%, группа 2 = 74,3%, группа 3 = 80,5%; $p<0,001$), повышенный IgE до 6 лет > 60 Ед/мл, 6-10 лет > 90 Ед/мл, > 10 лет больше 100 Ед/мл (группа 1 = 23,8%, группа 2 = 34,4%, группа 3 = 21,6%; $p= 0,043$). IgE у детей с РРИ чаще превышал 100 Ед/мл, по сравнению с контрольной группой.

У обследуемых детей гуморальные изменения иммунной системы характеризовались умеренным снижением количества сывороточных IgA (группа 1=40,3% и группа 2=61,4%) в сравнении с контрольной группой (группа 3 = 23,3%; $p=0,002$) и IgG (группа 1 = 26,6%, группа 2 = 39,3%, группа 3 = 9,4%; $p=0,01$). Суммарные антитела к SARS-CoV-2 были измерены в группах 2 и 3, после перенесенной коронавирусной инфекции. Титр антител выработался в обеих группах, но в группе 3 – здоровых детей, после COVID-19 титр был в 4 раза выше, чем у детей с РРИ ($p=0,027$).

Таблица 15 – Лабораторные показатели крови в трех исследуемых группах до начала иммунной реабилитации

Лабораторные показатели				p
Характеристика показателей до иммунной реабилитации	группа 1 (n=109) Mean (SD)/Me	группа 2 (n=122) Mean (SD)/Me	группа 3 (n=180) Mean (SD)/Me	
1	2	3	4	5
Гемоглобин (г/л)	114 ± 14,8	114 ± 13	120 ± 13,1	0,016
Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	4,27 ± 0,34	4,31 ± 0,38	4,41 ± 0,37	0,054
Гематокрит (%)	35,2 ± 3,03	35,5 ± 3,01	36,7 ± 4,43	0,142
MCV (фл)	82,0 ± 4,36	82,5 ± 4,92	82,4 ± 5,38	0,906
MCH (п/г)	26,8 ± 2,79	27,2 ± 2,72	26,2 ± 2,47	0,139
MCHC (г/л)	322 ± 27,7	322 ± 21,3	328 ± 19,3	0,313
Тромбоциты $\times 10^9$ /л	327 ± 90,6	334 ± 86,2	282 ± 95,5	0,077
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	7,07 ± 2,16	6,06 ± 2,38	7,04 ± 2,52	0,04
Нейтрофилы (%)	46,3 ± 9,71	46,6 ± 12,6	54 ± 15,9	0,054

Продолжение таблицы 15

1	2	3	4	5
Нейтрофилы (абс.кол-во)	3,28 ± 1,25	3,05 ± 1,23	3,61 ± 1,35	0,051
Лимфоциты (%)	43,9 ± 15,8	26,1 ± 12,3	34,4 ± 17,1	<0,001
Лимфоциты (абс.кол-во)	3,14 ± 1,63	1,65 ± 1,22	2,36 ± 1,62	<0,001
Эозинофилы (%)	4,43 ± 3,33	4,49 ± 2,75	3,74 ± 2,29	0,247
Эозинофилы (абс.кол-во)	0,31 ± 0,28	0,26 ± 0,19	0,28 ± 0,23	0,736
Базофилы (%)	0,61 ± 0,3	0,78 ± 0,77	0,78 ± 0,8	0,673
Базофилы (абс.кол-во)	0,04 ± 0,02	0,05 ± 0,05	0,05 ± 0,04	0,465
Моноциты (%)	7,16 ± 2,18	6,59 ± 1,66	7,29 ± 2,31	0,082
Моноциты (абс.кол-во)	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	0,06
СОЭ (мм/час)	7,64 ± 3,17	11,6 ± 6,79	8,94 ± 5,89	0,001
Общий белок (г/л)	61,6 ± 7,32	62,7 ± 3,56	65 ± 3,9	0,216
АЛТ (Ед/л)	11,2 ± 6,38	9,16 ± 4,02	10,7 ± 6,12	0,607
АСТ (Ед/л)	31 ± 8,02	31,5 ± 8,79	34,4 ± 5,98	0,373
Общий билирубин мкмоль/л	6,92 ± 2,63	6,6 ± 2,78	6,74 ± 4,18	0,974
Мочевина (ммоль/л)	3,54 ± 1,07	3,02 ± 0,53	3,8 ± 0,81	0,108
Креатинин (мкмоль/л)	38,5 ± 12,6	39,7 ± 13,4	39,2 ± 12,4	0,982
Глюкоза (ммоль/л)	5,07 ± 0,22	5,12 ± 0,19	5 ± 0,28	0,453
СРБ (мг/л)	0,3	15,5	0,4	<0,001
ЛДГ (Ед/л)	-	256	247	0,563
Кортизол (нмоль/л)	-	275	281	0,475
Д-димер (мг/л)	-	0,2 ± 0,04	0,22 ± 0,08	0,641
Фолиевая кислота (нг/мл)	-	8,03 ± 4	7,51 ± 2,55	0,242
Ферритин (нг/мл)	9,46 ± 4,88	11,1 ± 5,36	15,5 ± 6,04	0,017
Сывороточное железо (мкмоль/л)	12,6 ± 3,44	13 ± 2,81	14,2 ± 5,1	0,838
Витамин 25(ОН)D (нг/мл)	24,3 ± 11	14,6 ± 8,16	20,6 ± 13,6	<0,001
Общий IgE (Ед/мл)	58	66	45	0,043
Ig A (г/л)	0,14 ± 0,05	0,12 ± 0,07	0,4 ± 0,3	0,002
Ig M (г/л)	0,71 ± 0,4	0,76 ± 0,41	1,35 ± 0,64	0,056
Ig G (г/л)	2,92 ± 1,69	3,39 ± 0,84	6,07 ± 1,59	0,010
Суммарные антитела к SARS-CoV-2 (IgM+IgG)	-	13	53	0,027
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05)				
Примечания:				
1. MCV – средний объем эритроцита.				
2. MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроцитах.				
3. MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците				

Согласно данным приведенным в таблице 15 статистически отмечаются снижение уровня гемоглобина у детей с РРИ (группа 1,2), по сравнению с контрольной группой 3 (p=0,016). При сопоставлении эритроцитарных индексов, такие как: средний объем эритроцита – MCV (p=0,906), среднее содержание гемоглобина в эритроцитах – MCH (p=0,139) и средняя концентрация гемоглобина в эритроците MCHC (p=0,313) нам не удалось выявить статистические значимые различия. Но тем не менее, установлено, что наряду со сниженным уровнем гемоглобином < 110 г/л перечисленные данные показателей также достоверно снижались (группа 1 = 28,1%, группа 2 = 31,5% и

группа 3 = 12,2%, соответственно). Данные изменения в гемограмме, а также в биохимическом анализе крови сниженный уровень ферритина (снижение внутриклеточного запасов железа), говорят больше за железодефицитную анемию в трех группах.

Как упоминалось ранее, железо необходимо для правильной дифференцировки и роста клеток. Железо – является важным компонентом для ферментов, генерирующих пероксид, и закиси азота, которые имеют решающее значение для правильного ферментативного функционирования иммунных клеток. Фагоцитоз макрофагов, как правило, не зависит от уровня железа, но бактерицидная активность этих макрофагов ослаблена. Нейтрофилы имеют пониженную активность железосодержащего фермента миелопероксидазы, что в целом отвечает за внутриклеточное уничтожение патогенов. Вследствие чего, низкая внутриклеточная антибактериальная активность нейтрофилов является причиной повторных ОРЗ, пневмонии. В научных исследованиях было установлено, что фагоцитарная активность моноцитов было значительно снижена у пациентов, имевших железодефицитную анемию. Дефицит железа приводит к снижению пролиферации Т-лимфоцитов, выработки секреторного Ig A, интерлейкина-2, интерферона-гамма. В условиях гипоксии происходит спонтанный апоптоз CD4+ клеток, нарушение гуморального иммунного ответа [278].

Проведенное нами исследование показало, что у детей 1 и 2 группы с РРИ чаще встречалась анемия, чем в группе 3. Согласно исследованиям S.Mourad была установлена взаимосвязь между анемией и риском заболеваний нижних дыхательных путей ($p=0,04$) [98, p.461-466]. При сравнении же групп детей с РРИ и контрольной по кратности РИ и поражения НДП была статистической значимой ($p<0,001$). Теоритически это можно объяснить тем, что при РИ патогенные микроорганизмы, проникая в легочную ткань, могут ее повреждать, для пролиферации патогенов требуется потребление большого количества железа. Создается конкуренция за потребление ионов железа (III) между клетками хозяина и патогенного микроорганизма. Организм пытается компенсировать запасы железа, при критическом уровне низкого запаса железа повышается риск к ОРЗ, туберкулезу, пневмониям, HIV-инфекциям [94, с.44-48].

Установлена взаимосвязь с рецидивирующими средними отитами у детей с низким уровнем гемоглобина. В Израиле (Кибуц) было проведено исследование, где участвовало 680 детей с рецидивирующими средними отитами. У большинства детей уровень гемоглобина был ниже 110 г/л, а у 20% - ниже 95 г/л. При нормализации уровня гемоглобина выше 110 г/л уменьшалась кратность эпизодов среднего отита, что было показано в данном исследовании. Это подтверждает, что существует взаимосвязь между уровнем гемоглобина и частотой РИ [94, с.44-48].

В рандомизированном, контролируемом, двойном слепом исследовании автора De-Silva, сравнивали связь между анемией и РРИ. В исследуемую группу были набраны дети в возрасте от 5 до 10 лет. Основная группа – это

дети, в анамнезе которых были частые РИ (n=179), контрольная группа с редкими РИ (n=184). Общая распространённость по анемии составила 52,6%. Обе группы получали сульфат железа 60 мг, некоторые плацебо в течение 8 недель. В результате лечения, был повышен уровень гемоглобина и сывороточного ферритина (P<0,001) в обеих группах, кроме тех кто получал плацебо. В итоге, у пациентов кто получал препараты железа, значительно снизилась заболеваемость по респираторным, кишечным инфекциям [95, p.234-241].

Проанализировав данные различных исследований о взаимосвязи анемии и кратности РИ, мы решили провести корреляционный анализ взаимосвязи частоты РИ и уровня гемоглобина (таблица 16).

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи частоты респираторных инфекций и уровня гемоглобина

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	теснота связи по шкале Чеддока	p
Частота респираторных инфекций – гемоглобин	-0,371	Умеренная	< 0,001*
* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Согласно обработанным данным, были установлены статистически значимые (p<0,001) обратные корреляционные связи (увеличение одного признака сопровождается уменьшением другого признака) частоты респираторных инфекций с уровнем гемоглобина. Все выявленные связи имели умеренную тесноту связи по шкале Чеддока.

Наблюдаемая зависимость гемоглобина от частоты РИ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{Гемоглобин}} = -3,701 \times X_{\text{Частота респираторных инфекций}} + 136,74$$

Т.е., при увеличении частоты респираторных инфекций на 1 день следует ожидать уменьшение гемоглобина на 3,701 г/л. Полученная модель объясняет 14,4% случаев наблюдаемой дисперсии гемоглобина (рисунок 25).

Таким образом, в группах исследований были установлены статистически значимые (p<0,001) обратные корреляционные связи частоты РИ с уровнем гемоглобина (14,4% случаев наблюдаемой дисперсии гемоглобина). Полученные результаты исследования условно сопоставимы с данными авторов аналогичных исследований. Например, в рандомизированном контролируемом исследовании Ramakrishnan К. и соавт., было выявлено, что дети с ЖДА в 5,7 раз были более восприимчивы к РИ нижних дыхательных путей, по сравнению с теми у кого не было анемии. Множественный логистический регрессионный анализ в данном исследовании был статистически значимым (p<0,001) [93, p.35-37].

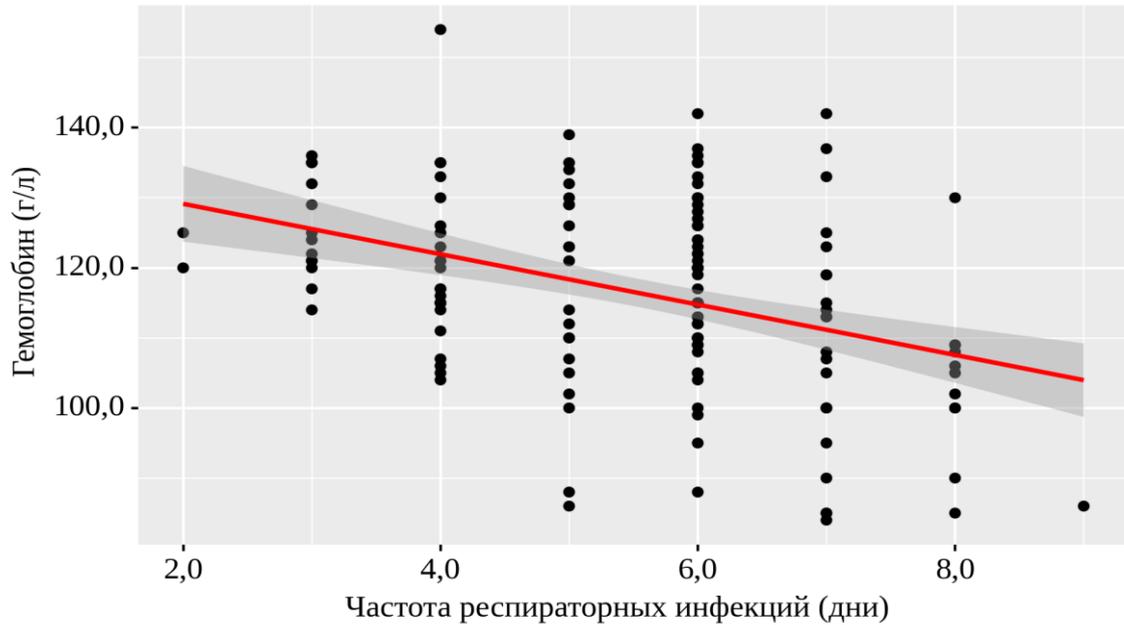


Рисунок 25 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня гемоглобина от частоты респираторных инфекций

По другим лабораторным параметрам, был проведен систематический обзор, авторами Tiago H. de Souza и соавт., где было включено 38 клинических исследований (1124 случаев) течения коронавирусной инфекции у детей. В 174 случаях были подробно описаны количество лейкоцитов у детей. В 7,5% случаях они были повышены, в 16,6% снижены, а в 75,8% в пределах нормальных значений. Среднее значение лейкоцитов было в пределах $6,2 \times 10^9/\text{л}$ (межквартильный диапазон: 4,30-9,85). Нормальное или повышенное количество лимфоцитов было подробно описано в 28 исследованиях, включавших 154 случая. Из них о снижении количества лимфоцитов сообщалось в 45 случаев. При этом среднее значение абсолютного числа лимфоцитов составило $2,19 \times 10^9/\text{л}$ (межквартильный интервал: 1,15-3,31). Про количество тромбоцитов было описано в 15 исследованиях, включавших 32 случая. В большинстве случаев, было зарегистрировано нормальное количество тромбоцитов 78,1%. Повышенные уровни СРБ были описаны в 59 из 305 случаев (19,3%). Повышенные ферменты печени были описаны в 56 из 292 случаев (19,2%), о чем сообщалось в 16 исследованиях [279].

Анализируя данные данного систематического обзора и согласно полученным результатам нашего исследования, мы не обнаружили статистических различий между данными по печеночным ферментам (АЛТ, АСТ), анализы пациентов в сравниваемых группах были в пределах референсных значений ($p=0,607$; $p=0,373$ соответственно). Аналогичное снижение абсолютных значений уровня лимфоцитов наблюдались в группе 2 больше, чем в 1 и 3 группах (группа 1 = 15,6%, группа 2 = 47,1%, группа 3 =

27,5%; $p < 0,001$). Повышение уровня СРБ и СОЭ в группе 2 у детей с РРИ после COVID-19 встречалось чаще, по сравнению с другими группами ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

В отечественном исследовании было обследовано около 300 детей, которые перенесли COVID-19 в течение предыдущих 6 месяцев [280]. У 70% детей после перенесенной коронавирусной инфекции наблюдался постковидный синдром. Из лабораторных параметров, согласно данным этого исследования, основными изменениями были:

- в общем анализе крови (снижение лейкоцитов у 20%, лимфоцитов у 50%, повышенное СОЭ у 80%, снижение содержания тромбоцитов у 60% детей);

- в биохимическом анализе (снижение содержания железа крови у 40% переболевших, сниженный ферритин у 40% детей, общий белок снижен у 35%, альбумины у 30%, СРБ повышен у 80%, снижение содержания магния у 70%, калия у 30%, кальция у 30%, фосфора у 30%) [278, р.407-415].

В нашем исследовании было обнаружено: ускоренное СОЭ > 10 мм/ч – в группе 1 = 5,8%, группе 2 = 31,7%, группе 3 = 21,1%, СРБ > 5 мг/мл – в группе 1 = 5,6%, группе 2 = 23,8%, группе 3 = 13,2%, снижение ферритина < 10 нг/мл – в группе 1 = 34,8%, группе 2 = 40,6%, группе 3 = 33,9%.

В оригинальном исследовании, проведенном в Китае Wei Zhang и соавт., было высказано предположение, что из-за незрелой иммунной системы у детей вероятность тяжелого течения SARS-CoV-2 была ниже, чем у взрослых пациентов. Это исследование показало, что, хотя между возрастом и СОЭ существовала значительная корреляция, между двумя группами не было причинно-следственной связи. СОЭ было выше у лиц мужского пола, по сравнению с женщинами. Когда вирус SARS-CoV-2 контактирует с дыхательными путями, его спайковый белок (S-белок) связывается с рецептором ACE-2 клеточной поверхности и проникает в клетки легких человека, вызывая COVID-19. Предположительно, в данном исследовании, ускоренное СОЭ в основном отмечалось у лиц мужского пола. Причиной этому служили: во-первых, распределение рецепторов ACE-2, (у мужского пола была выше, чем у женщин), во-вторых, количество альвеолярных клеток II типа, экспрессирующие ACE-2 в легких мужчин выше, чем у женщин. В третьих, когда вирус атакует мужские клетки легких, аутоиммунный ответ слабее, чем у женщин. Также, в данном исследовании, СРБ значительно влиял на СОЭ у пациентов, то есть увеличение СРБ приводило к значительному увеличению СОЭ. Полученные результаты могут быть предикторами аутоиммунных заболеваний в дальнейшем после COVID-19 [281].

При анализе показателей витамина 25(OH)D недостаточный его уровень был обнаружен в трех исследуемых группах ($p < 0,001$). Средние значения которого составили: группа 1 ($24,3 \pm 11$), группа 2 ($14,6 \pm 8,16$), группа 3 ($20,6 \pm 13,6$). Дефицит витамина D (< 20 нг/мл) чаще встречался в группе детей с РРИ, переболевших COVID-19, по сравнению с 1 и 3 группами. Ранее мы сообщали, что витамин D играет важную иммуномодулирующую роль в

снижении, как частоты, так и тяжести бактериальных и вирусных инфекций. Было установлено, что оптимальный уровень витамина D (>30 нг/мл) повышает сопротивляемость организма различным РИ [282]. Т.е., при его низком уровне возрастает риск РПИ, что можно гипотетически объяснить его низким уровнем как в группе 1, так и в группе 2. В группе 3, у детей без РПИ, также был отмечен его недостаточный уровень. Мы не знаем, был ли исходный уровень витамина D низким до COVID-19, в частности у здоровых детей (группа 3). Или же, напротив, влияние SARS-Cov-2 снизило его уровень ниже нормы.

В недавнем систематическом обзоре были исследованы взаимосвязь между низким уровнем витамина D и восприимчивость к вирусу SARS-Cov-2, а также прогноз течения COVID-19. В обзор было включено 39 исследований, из них в 15 было отмечено, что при дефиците витамина D увеличивалась восприимчивость к SARS-Cov-2 и тяжесть течения COVID-19 [271, p.1636-1658].

У обследуемых детей в группах 1 и 2 чаще регистрировались низкие уровни сывороточных IgA и IgG ($0,14 \pm 0,05$ г/л и $2,92 \pm 1,69$ г/л – группа 1 и $0,12 \pm 0,07$ и $3,39 \pm 0,84$ – группа 2, соответственно) в сравнении с контрольной группой 3 ($0,4 \pm 0,3$ г/л и $6,07 \pm 1,59$ г/л; $p=0,002$ и $p=0,010$ соответственно) (рисунки 26, 27).

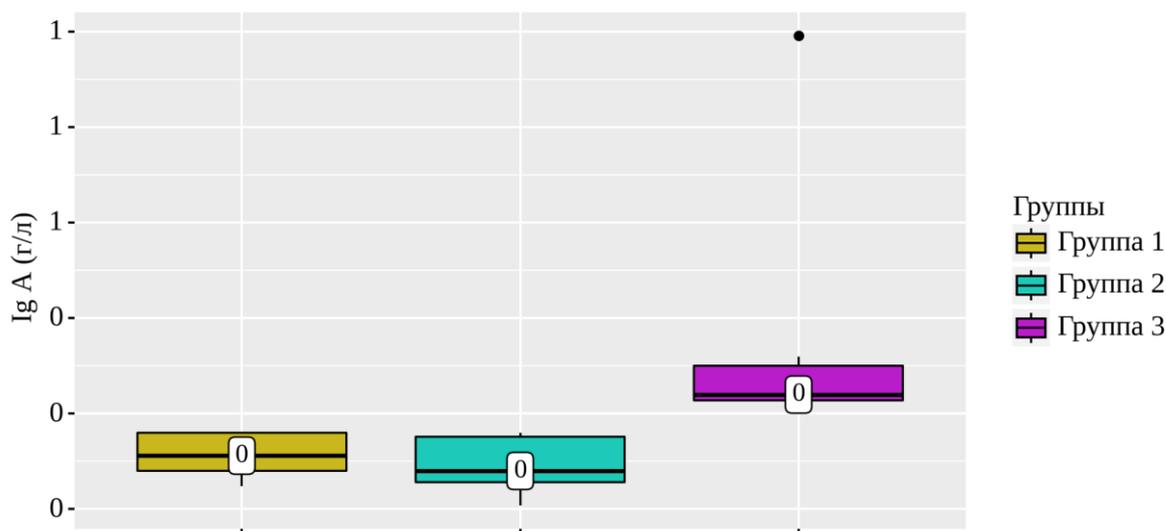


Рисунок 26 – Уровень иммуноглобулина А в исследуемых группах

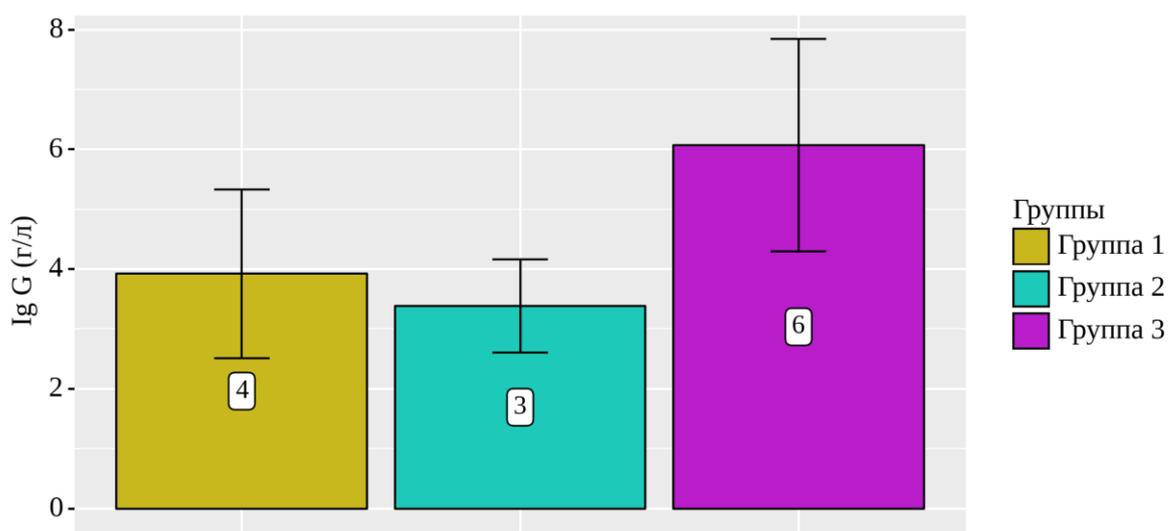


Рисунок 27 – Уровень иммуноглобулина G в исследуемых группах

В тоже время в ходе исследования было установлено достоверное ($p=0,043$) повышение уровня сывороточного IgE. В группе 2 у 42 (34,4%) детей с РРИ, после COVID-19, уровень общего IgE был повышен и превышал 100 Ед/мл. Уровень Ig M не был статистически значимым и был в пределах нормы в исследуемых группах ($p=0,056$).

По данным различных исследований уровня иммуноглобулинов, у детей с РРИ выявлено снижение секреторного IgA, чем у эпизодически болеющих детей [282, p.1719-1731]. Как известно, IgA является молекулярным маркером, по изменению уровня которого можно оценить за процессом адаптации организма к различным воздействиям (стрессовые факторы, различные РИ, аллергическая атака и т.д.). Фиксация IgA на слизистых оболочках является важной защитой организма, обеспечивающим резистентность к разным рода инфекциям, а его сниженный уровень указывает на дисбаланс в системе местного иммунитета у детей с РРИ. Низкий уровень IgA у детей с РРИ, может указывать на возможность угнетающего действия вирусов на синтез IgA или истощение его продукции в условиях частого возникновения РИ [283]. Возможно, с увеличением длительности заболевания резервы организма истощаются, что приводит к снижению количества иммуноглобулин-продуцирующих клеток. В нашем исследовании помимо снижения IgA отмечается снижение IgG, а также повышение общего IgE. РРИ способствует гиперпродукции IgE, развитию гиперреактивности бронхов и сенсибилизации организма к инфекционным аллергенам. У детей с РРИ могут также отмечаться изменения в фагоцитарном звене иммунитета, носящие преимущественно преходящий характер [284].

Пациенты с дефицитом подкласса IgG страдают от инфекций, поражающих дыхательные пути, вызванных инкапсулированными бактериями, такими как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus Pneumonia*. Сообщалось о снижении уровня IgG3 в связи с рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей и дисфункцией легких. Дефицит подкласса IgG составлял

от 8 до 57% при рецидивирующих инфекциях нижних дыхательных путей [285].

В ходе научной работы мы сравнили наличие суммарных антител к SARS-CoV-2 (IgM+IgG) в группе 2 и 3 после перенесенной коронавирусной инфекции. Полученные результаты были статистически значимы, медиана составила 13 и 53 соответственно ($p=0,027$). Количество суммарных антител в группе 3 было больше после коронавирусной инфекции, чем в группе детей с РПИ (рисунок 28). Гипотетически, возможно, это связано с тем, что у детей с РПИ имеется переходящая дисфункция иммунной системы. И иммунный ответ в группе 2 был неполный. Поэтому, титр выработанных антител был низким, чем у здоровых детей. Данная гипотеза требует дальнейших тщательных исследований.

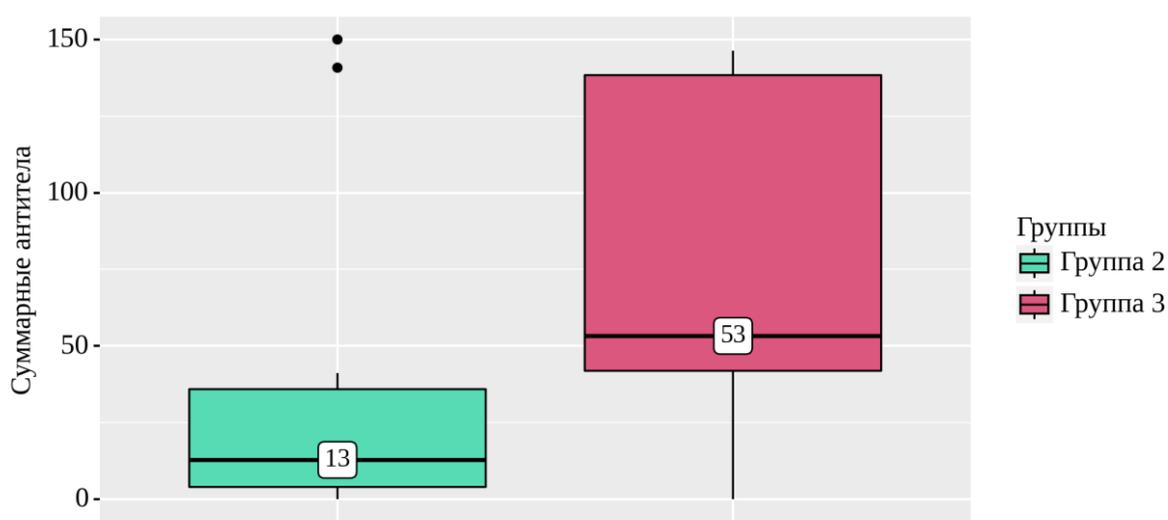


Рисунок 28 – Суммарные антитела (IgG + IgM) к SARS-CoV-2 в исследуемых группах

4.2 Оценка динамики результатов применения методов иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями до и после коронавирусной инфекции

На 3 третьем этапе нашего исследования мы провели анализ существующих отечественных и зарубежных исследований, систематических обзоров и мета-анализ различных препаратов, которые снижают частоту РПИ, восстанавливают иммунную систему детей. В ходе исследования был выбран препарат – бактериальный лизат OM-85 (Broncho-Vaxom®; Broncho-Munal®, Ommunal®, Paхoral®, Vaxoral® OM Pharma, Vifor Pharma Group Company; Geneva, Switzerland) с комбинацией витамином D3, так как данные препараты обладали доказательной базой и высокачественными исследованиями класса А – по критериям Кокрейна [234, p.763-769; 235, p.5-12; 237, p.629-717].

OM-85 – показал свою эффективность и безопасность в течение нескольких десятилетий и состоит из 8 основным видов бактерий, которые часто встречаются при РИ (*Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*,

Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus viridans, Moraxella catarrhalis). Данный препарат получают при помощи бактериального экстрактора-85. Штаммы культивируют отдельно в специальных биотехнологических условиях, убивают и лизируют щелочной обработкой. Важно отметить, что ОМ-85 содержит в незначительных количествах, другие компоненты, которые могли бы объяснить его активность:

– детоксифицированные молекулы липополисахаридов, липотейхоевые кислоты, сахара и жирные кислоты. Конечный продукт является усилителем иммунных реакций при пероральном применении. Каждая капсула для детей содержит 3,5 мг лиофилизированного экстракта вышеуказанных микробов для детей до 12 лет и 7 мг – старше 12 лет. Его активность не ограничивается бактериями, используемыми для его изготовления, поскольку он, также предотвращает заражение другими патогенными микробами не бактериального происхождения и, следовательно, обеспечивает широкий спектр иммунной защиты для профилактики и лечения острых и РПИ [286].

Согласно мировому опыту применения ОМ-85 мы использовали препарат по стандартной схеме в 1 и 2 группах с комбинацией с витамином D3, т.е. это дети с РПИ (группа 1) в доковидном периоде, которые не болели коронавирусной инфекцией во время пандемии и дети с РПИ, которые уже переболели COVID-19 (группа 2). А в контрольной группе 3 – только витамин D3. ОМ-85 назначался в дозировке 3,5 мг детям до 12 лет и 7 мг старше 12 лет по 1 капсуле в день утром за 30 минут до еды в течение 10 дней с перерывом 20 дней. По инструкции препарата, в случае, если капсулу было трудно проглотить, содержимое перемешивалось с небольшим количеством жидкости (например, чай, вода, сок). Курс лечения составлял 3 месяца. Дозировка витамина D3 составляло: профилактическая 500 МЕ, лечебная от 1000 до 2000 МЕ, в зависимости от начального уровня 25(ОН)D в сыворотке крови. Если у ребенка выявлялась анемия, то назначались препараты железа в соответствии с протоколом МЗ РК №64 от 25.04.2019 года «Железодефицитная анемия у детей» на 2-3 месяца под контролем гематологических показателей крови (таблица 17).

Таблица 17 – График дозирования препаратов, используемых в исследовании

Характеристика	Месяцы											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ОМ-85 (гр.1,2)	*	*	*									
Витамин D3 (гр. 1, 2, 3)	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Контроль анализов			***			***			***			***
<p>* – препарат ОМ-85 в дозировке 3,5 мг до 12 лет, 7 мг – старше 12лет, утреннее время 1 раз в сутки в течение 10 дней в начале каждого месяца, интервал между курсами 20 дней;</p> <p>** – витамин D3 ежедневно в дозировке от 500 МЕ до 2000 МЕ в зависимости от начального уровня;</p> <p>*** – контроль уровня 25(ОН)D в сыворотке крови, а при назначении препаратов железа контроль ОАК, биохимических показателей крови</p>												

В нашем исследовании пациенты находились в клинической ремиссии. В случае заболеваний детей РИ или обострения атопических состояний (например, бронхиальной астмы, крапивницы, аллергического ринита, атопического дерматита) рекомендации были в соответствии с протоколами МЗ РК. Пациентам из групп исследований дополнительно были рекомендованы немедикаментозное лечение: оптимизация правильного режима дня, полноценный сон, достаточная физическая активность, исключение переутомления и перевозбуждения ребенка, рациональное и правильное питание, устранение витаминной недостаточности, ограничение посещения мест большого скопления людей во время эпидемических вспышек, избегание факторов влияющих на частоту РРИ (например, пассивное курение, обострение атопических состояний и т.д.), гигиена рук, выявление и лечение очагов хронических инфекций у всех членов семьи (рисунок 29).

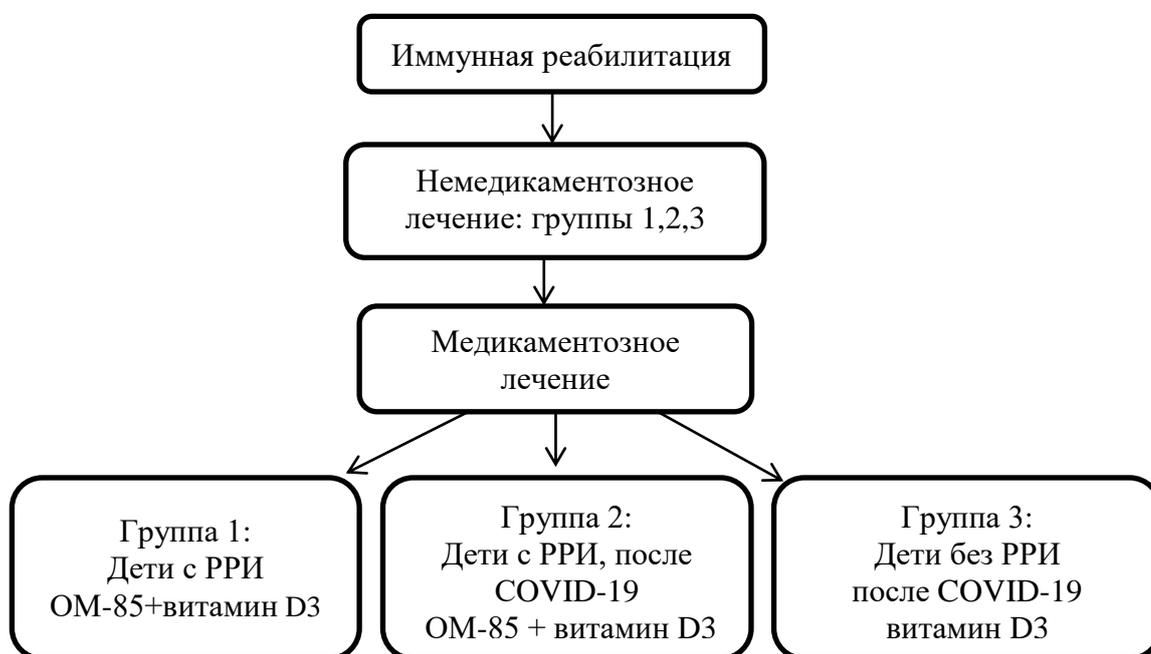


Рисунок 29 – Схема иммунной реабилитации детей

Как было сказано ранее дети в группах 1 и 2 получали комбинацию препаратов ОМ-85 + D3 (комбинированная терапия), а группа 3 только препарат D3 (монотерапия). Для оценки эффективности иммунной реабилитации были оценены параметры по кратности ОРЗ, длительности РИ, катарального и лихорадочного периодов, госпитализации, количества заболеваний ВДП и НДП, частоты применения антибактериальных препаратов до и после лечения через 12 месяцев. Установлено, что средняя кратность ОРЗ до иммунной реабилитации составило в группе 1 ($6,4 \pm 0,6$), группе 2 ($6,12 \pm 0,7$), группе 3 ($3,84 \pm 0,8$) эпизодов в год ($p < 0,001$). После иммунной реабилитации в группе 1 и 2 частота ОРЗ снизилась в 2,4 и 2,24 раза, соответственно, а в группе 3 – в 0,19 раз ($p = 0,003$) (используемый метод: *критерий Краскела–Уоллиса*). На фоне проводимой комбинированной терапии частота ОРЗ снизилась более чем в 2

раза в группе 1 и 2 (62,5 и 63,4% соответственно), что в соответствии с Integrative Medicine Outcome Scale, IMOS (Адаптированная Интегральная Шкала Оценки результатов лечения) указывает на наличие профилактического эффекта комбинированной иммунной реабилитации (при минимальном его значении по шкале IMOS - 40%).

Длительность катарального периода до и после лечения составили: группа 1 ($4,54 \pm 0,81$ и $3,64 \pm 0,52$ соответственно, $p < 0,001$), группа 2 ($4,55 \pm 0,8$ и $3,55 \pm 0,5$, соответственно, $p < 0,001$), группа 3 ($4,43 \pm 0,72$ и $3,92 \pm 0,27$ соответственно, $p = 0,014$). Полученные результаты были статистически значимы между группами ($p < 0,001$). В группе 1 и 2 длительность катарального периода сократилась более чем на 1-2 дня, среднее значение Mean(SD) которого составило $1,9 \pm 0,59$ дней, по сравнению с группой 3 $0,51 \pm 0,45$ дней. Длительность лихорадочного периода в группе 1 составило (до $4,18 \pm 0,62$ и после лечения $3,38 \pm 0,19$; $p < 0,001$), в группе 2 ($4,24 \pm 0,58$ и $3,61 \pm 0,49$, соответственно; $p < 0,001$), в группе 3 данные не были статистически значимыми ($3,9 \pm 0,6$ и $3,8 \pm 0,44$, соответственно; $p = 0,132$). Данные результаты также можно оценить в пользу комбинированной терапии иммуномодулирующими препаратами OM-85 и D3.

Проведенный анализ показал, что при сравнении показателей по количеству заболеваний ВДП нами были установлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами ($p = 0,001$) до иммунной реабилитации. В процессе сравнения показателей после иммунной реабилитации также выявлены статистические различия ($p = 0,037$). Средние показатели по количеству заболеваний ВДП до и после иммунной реабилитации составили: в группе 1 ($3,78 \pm 0,64$ и $2,86 \pm 0,35$, соответственно; $p < 0,001$), группе 2 ($3,67 \pm 0,76$ и $2,71 \pm 0,42$, соответственно; $p < 0,001$) и в группе 3 ($3,24 \pm 0,73$ и $3,04 \pm 0,66$, соответственно; $p = 0,013$). В группе 1 и 2 на фоне комбинированной терапии количество заболеваний ВДП снизилось на $0,92 \pm 0,29$ и $0,96 \pm 0,34$, соответственно. Но, и в группе 3 на фоне монотерапии также отмечается незначительное снижение кратности количества заболеваний Mean(SD) $0,2 \pm 0,07$.

На основе выявленных значений по количеству заболеваний НДП, были получены следующие результаты: при сравнении показателей до иммунной реабилитации были выявлены статистические различия между тремя группами ($p < 0,001$). После иммунной реабилитации данные были статистически незначимы ($p = 0,205$). На фоне комбинированной терапии количество заболеваний НДП в группе 1 и 2 сократилось в 2 раза, по сравнению с группой 3. Средние показатели mean (SD) групп до и после лечения были следующими: группа 1 ($2,78 \pm 0,76$ и $1,58 \pm 0,49$, соответственно; $p < 0,001$), группа 2 ($2,76 \pm 0,76$ и $1,73 \pm 0,45$, соответственно; $p < 0,001$), группа 3 ($1,82 \pm 0,59$ и $1,76 \pm 0,58$, соответственно; $p = 0,180$). По результатам данных значений на фоне комбинированной терапии. Так были отмечены положительные результаты по сокращению количества заболеваний НДП (бронхиты, пневмонии) в группах 1 и 2, по сравнению с монотерапией в группе 3.

В ходе анализа данных в период за 12 месяцев по продолжительности пребывания дней в стационаре были получены статистические различия между сравниваемыми группами до ($p < 0,001$) и после иммунной реабилитации ($p = 0,046$). Средние показатели в группе 1 составили ($5,96 \pm 1,41$ и $5,52 \pm 1,16$, соответственно; $p < 0,001$), группе 2 ($7,18 \pm 0,84$ и $6,04 \pm 1,04$, соответственно; $p < 0,001$), в группе 3 нам не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,564$).

На фоне комбинированной терапии отмечается сокращение курсов антибактериальных препаратов более чем в 2 раза, по сравнению с исходными данными в течение 12 месяцев от начала иммунной реабилитации. Результаты были статистически значимы при сравнений до и после иммунной реабилитации в трех группах ($p < 0,001$). При этом данные в группах 1 и 2 в ходе комбинированной терапии были статистически значимые: в группе 1 – $5,98 \pm 1,13$ против $3,66 \pm 0,47$ ($p < 0,001$), в группе 2 – $5,2 \pm 1,18$ против $3,12 \pm 0,38$, соответственно ($p < 0,001$). В ходе анализа в группе группы 3 нам не удалось установить статистически значимых изменений ($p = 0,564$) (таблица 18).

Таблица 18 – Клинические результаты реабилитационных мероприятий

Критерий оценки реабилитационных мероприятий (за 12 месяцев)	Группа 1 Mean(SD)		Группа 2 Mean(SD)		Группа 3 Mean(SD)		p*
	до	после	до	после	до	после	
Кратность ОРЗ	$6,4 \pm 0,6$	$4 \pm 0,35$	$6,12 \pm 0,7$	$3,88 \pm 0,38$	$3,84 \pm 0,8$	$3,65 \pm 0,52$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Длительность катарального периода	$4,54 \pm 0,81$	$3,64 \pm 0,52$	$4,55 \pm 0,8$	$3,55 \pm 0,5$	$4,43 \pm 0,72$	$3,92 \pm 0,27$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Длительность лихорадочного периода	$4,18 \pm 0,62$	$3,38 \pm 0,19$	$4,24 \pm 0,58$	$3,61 \pm 0,49$	$3,9 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,44$	$p_1 = 0,018$ $p_2 < 0,001$
Количество заболеваний ВДП	$3,78 \pm 0,64$	$2,86 \pm 0,35$	$3,67 \pm 0,76$	$2,71 \pm 0,42$	$3,24 \pm 0,73$	$3,04 \pm 0,66$	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,037$
Количество заболеваний НДП	$2,78 \pm 0,76$	$1,58 \pm 0,49$	$2,76 \pm 0,76$	$1,73 \pm 0,45$	$1,82 \pm 0,59$	$1,76 \pm 0,58$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,205$
Количество дней госпитализаций	$5,96 \pm 1,41$	$5,52 \pm 1,16$	$7,18 \pm 0,84$	$6,04 \pm 1,04$	$5,94 \pm 0,81$	$5,67 \pm 0,73$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,046$
Количество курсов антибактериальных препаратов	$5,98 \pm 1,13$	$3,66 \pm 0,47$	$5,2 \pm 1,18$	$3,12 \pm 0,38$	$2,37 \pm 0,52$	$2,35 \pm 0,55$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
* – p_1 – статистические значения между группами до иммунной реабилитации; p_2 – статистические значения между группами после иммунной реабилитации							

Согласно полученным данным таблицы 18, апостериорные сравнения между группами после комбинированной терапии представлены статистические данные следующим образом: по кратности ОРЗ группа 1 –

группа 3 ($p < 0,001$), группа 2 – группа 3 ($p < 0,001$); длительности катарального периода группа 1 – группа 3 ($p = 0,004$), группа 2 – группа 3 ($p < 0,001$); длительности лихорадочного периода группа 1 – группа 2 ($p = 0,043$), группа 1 – группа 3 ($p < 0,001$); количеству заболеваний ВДП группа 2 – группа 3 ($p = 0,033$); курсов антибактериальных препаратов группа 1 – группа 2 ($p < 0,001$), группа 1 – группа 3 ($p < 0,001$), группа 2 – группа 3 ($p < 0,001$).

Для того чтобы иммунная реабилитация в исследуемых группах была эффективна, мы описывали научные исследования о взаимосвязи анемии и частотой РИ. Что при устранении ЖДА повышаются показатели Т- В-лимфоцитов, увеличивается содержание IgA, IgM, IgG в крови и активности окислительно-восстановительных ферментов цитоплазмы лимфоцитов. Это приводит к улучшению показателей клеточного и гуморального звена иммунитета. При хорошем иммунном ответе будет значительно снижаться частота РИ. В нашем исследовании, мы установили при корреляционном анализе обратную связь между уровнем гемоглобина и частотой респираторных инфекций ($p < 0,001$), что объясняет 14,4% наблюдаемых случаев. Также, у детей с РРИ был выделен анемический фенотип, как один из факторов влияния на частоту РРИ. И при устранении данного фенотипа нам удастся повысить эффективность комплексной иммунной реабилитации. В группе 1 ЖДА была выделена у 34,8%, группа 2 - 48,5% и группа 3 - 12,2% случаев. Назначение препаратов железа было в соответствии с протоколами МЗ РК «Железодефицитная анемия у детей». Средний курс лечения составил от 4 до 8 недель. На фоне лечения уровень гемоглобина заметно улучшился, что составило через 3 месяца Mean(SD): группа 1 ($115 \pm 12,6$), группа 2 ($120 \pm 12,5$), группа 3 ($114 \pm 12,5$) $p < 0,001$; через 6 месяцев: группа 1 ($121 \pm 7,5$), группа 2 ($123 \pm 5,72$), группа 3 ($121 \pm 7,09$) $p < 0,001$; через 12 месяцев: группа 1 ($125 \pm 4,74$), группа 2 ($129 \pm 3,47$), группа 3 ($126 \pm 4,62$) $p < 0,001$ (таблица 19).

Таблица 19 – Анализ динамики уровня гемоглобина в зависимости от групп

Показатели	Группа 1 Mean(SD)	Группа 2 Mean(SD)	Группа 3 Mean(SD)	Р
Исходный уровень гемоглобина (г/л)	$114 \pm 14,8$	114 ± 13	$120 \pm 13,1$	0,016
Через 3 мес.	$115 \pm 12,6$	$120 \pm 12,5$	$114 \pm 12,5$	0,297
Через 6 мес.	$121 \pm 7,5$	$123 \pm 5,72$	$121 \pm 7,09$	0,714
Через 12 мес.	$125 \pm 4,74$	$129 \pm 3,47$	$126 \pm 4,62$	0,026
р	<0,001	<0,001	<0,001	-
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

В соответствии с данными представленными в таблице 19 был отмечен положительный эффект уровня гемоглобина, на фоне применения препаратов железа, по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$). После лечения во всех группах пациентов с анемией уровень гемоглобина приблизился к нормальным показателям. При биохимическом анализе крови по уровню сывороточного

ферритина были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (рисунок 30).

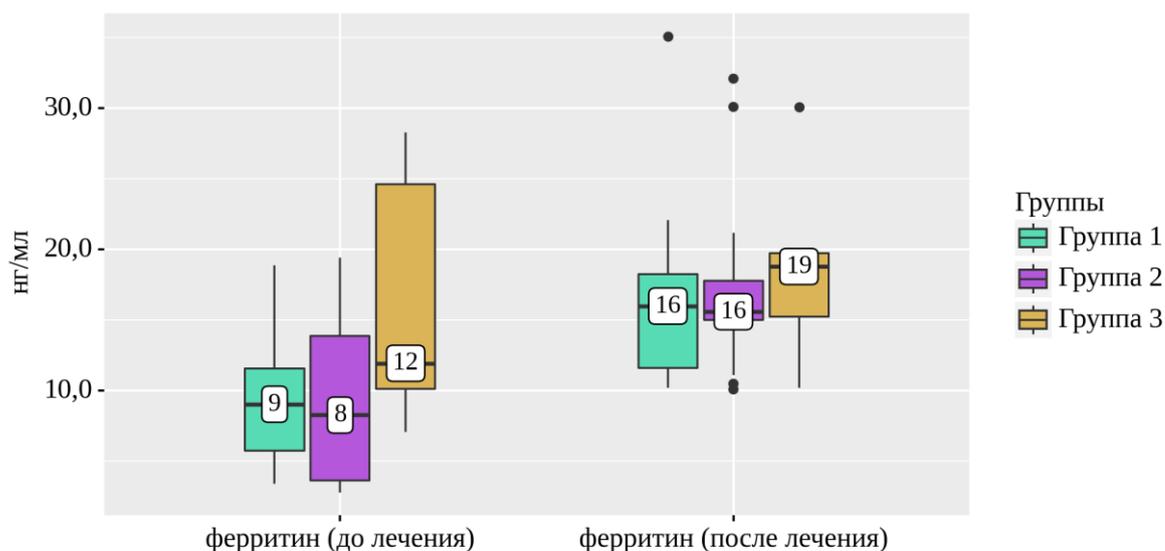


Рисунок 30 – Анализ динамики уровня ферритина в зависимости от групп

Недостаточный уровень витамина D < 30 нг/л был отмечен в трех группах (группа 1 = 46,7%, группа 2 = 74,3%, группа 3 = 80,5%; $p < 0,001$). Поэтому для повышения его уровня исследуемые группы получали препарат D3 в дозировке от 1 до 4 капель (500-2000 ME) 1 раз в день в течение 12 месяцев. По завершению курса иммунной реабилитации нам удалось достичь его оптимального уровня > 30 нг/мл (рекомендации Европейского эндокринного сообщества). Средние значения mean (SD) исходного уровня 25(OH)D составили: группа 1 ($24,3 \pm 11$), группа 2 ($14,6 \pm 8,16$), группа 3 ($20,6 \pm 13,6$) ($p < 0,001$); через 3 месяца после лечения уровень витамина D в группе 1 ($25,9 \pm 4,16$; $p < 0,001$), группе 2 ($27,9 \pm 6,28$; $p < 0,001$), группе 3 ($28,2 \pm 3,72$; $p < 0,001$). Проведенный анализ по уровню сывороточного витамина D показал, что между группами при анализе показателя на этапе лечения через 3 месяца нам не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,428$); через 6 месяцев отмечается положительная динамика роста уровня витамина D: в группе 1 ($34,8 \pm 5,78$; $p < 0,001$), группе 2 ($40,5 \pm 7,64$; $p < 0,001$), группе 3 ($40,4 \pm 5,24$; $p < 0,001$). В процессе сравнения показателя на этапе через 6 месяцев нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,041$). В группе 2 и 3 уровень витамина D был больше, чем в группе 1. После нормализации уровня 25(OH)D до нижней границы нормы (30 нг/мл), мы снизили дозировку до профилактической, т.е. до 500 ME в трех группах. Через 12 месяцев оценка уровня витамина D составили: в группе 1 ($51,9 \pm 9,47$; $p < 0,001$), группе 2 ($55,8 \pm 9,64$; $p < 0,001$), группе 3 ($59 \pm 5,98$; $p < 0,001$). При сравнений между группами, не были выявлены статистически значимых результатов $p = 0,095$. Таким образом, на фоне приема витамина D3 через 12 месяцев нам удалось поднять его на оптимальный уровень (> 30 нг/мл).

После перенесенной коронавирусной инфекции в группе 2 детей с РРИ процентные показатели повышенного СОЭ (31,7% против 27,5% - группа 3; $p=0,002$) и СРБ (23,8% против 13,2% - группа 3; $p<0,001$) были выше по сравнению с группой 3. Возможно, повышение воспалительных маркеров, а также снижение количества лимфоцитов (50,7% против 32,8% - группа 3; $p<0,001$) было связано с тем, что в группе 2 коронавирусная инфекция чаще встречалась в виде внебольничной двусторонней пневмонии (43,6% против 13,3%), постковидный синдром в группе 2 составил 51,6% против 33,8% - группа 3. После комбинированной (группа 1 и 2) и монотерапии терапии (группа 3) уровень СОЭ снизился до нормальных референсных значений $mean$ (SD) группа 1 ($6,25\pm 2,5$), группа 2 ($5,43\pm 2,44$), группа 3 ($5,06\pm 1,48$). При сравнений полученных результатов нам не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,102$). СРБ при сравнений групп 2 и 3 после COVID-19 через 3 месяца, в группе 2 снижался быстрее на фоне комбинированной терапии, чем в группе 3 (6,5% против 8,3% соответственно; $p=0,010$), через 6 месяцев был в пределах нормальных значений. Показатели уровня относительных и абсолютных значений лимфоцитов в группе 2 и 3 после перенесенной коронавирусной инфекции, при сравнений достигли нормальных референсных показателей. Но, в группе 2 уровень лимфоцитов после иммунной реабилитации был выше, чем в группе 3 ($39,4\pm 10,3$ против $30,5\pm 7,13$; $p<0,001$) и абсолютные показатели ($2,54\pm 0,9$ против $2,04\pm 0,7$ соответственно; $p=0,032$). Мы сравнили эффективность комбинированной и монотерапии в зависимости от уровня лимфоцитов, так как они играют важную роль в иммунном ответе (таблицы 20, 21).

Таблица 20 – Анализ динамики уровня лимфоцитов в зависимости от метода иммунной реабилитации

Метод иммунной реабилитации	Этапы наблюдения				p
	лимфоциты (до лечения)		лимфоциты (после лечения)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Комбинированная терапия	20 (n=231)	14 – 25	36 (n=231)	33 – 50	< 0,001*
Монотерапия	18 (n=180)	6 – 50	30 (n=180)	26 – 35	0,192
p	0,626		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным на этапе показателя уровня лимфоцитов (до иммунной реабилитации) нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,626$). В ходе сравнения показателя на этапе показателя уровня лимфоцитов (после иммунной реабилитации) были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (используемый метод: *U-критерий Манна-Уитни*). А в ходе анализа в группе комбинированной терапии были выявлены статистически значимые изменения ($p<0,001$). Анализ показал, что в

группе монотерапии не удалось установить статистически значимых изменений ($p = 0,192$) (используемый метод: *критерий Уилкоксона*).

Таблица 21 – Анализ динамики уровня абсолютного количества лимфоцитов в зависимости от метода иммунной реабилитации

Метод иммунной реабилитации	Этапы наблюдения				p
	лимфоциты абс. кол-во (до лечения)		лимфоциты абс. кол-во (после лечения)		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Комбинированная терапия	1 (n=231)	1 – 2	3 (n=231)	2 – 3	< 0,001*
Монотерапия	1 (n=180)	1 – 3	2 (n=180)	2 – 3	0,715
p	0,452		0,035*		–
* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

В соответствии с представленными данными таблицы 21 на этапе показателя абсолютного количества лимфоцитов (до иммунной реабилитации) нам не удалось выявить значимых различий ($p = 0,452$). Исходя из полученных данных по уровню абсолютного количества лимфоцитов (после иммунной реабилитации) были установлены статистические различия ($p=0,035$) (используемый метод: *U–критерий Манна–Уитни*). В процессе анализа в группе комбинированной терапии нами были выявлены статистически значимые изменения ($p<0,001$). В ходе анализа в группе монотерапии нам не удалось установить статистически значимых изменений ($p=0,715$) (используемый метод: *критерий Уилкоксона*).

Таким образом, при комбинированной терапии мы выявили эффективность иммунной реабилитации и достоверного повышения уровня лимфоцитов, по сравнению с монотерапией, где статистически нам не удалось обнаружить различия.

Анализ показателей гуморального звена показал, что у обследуемых детей в группах 1 и 2 до начала иммунной реабилитации были снижены иммуноглобулины А и G, по сравнению с группой 3, где показатели были в нормальных референсных пределах ($p=0,002$ и $p=0,022$ соответственно). Иммуноглобулин М был в допустимых пределах в трех группах ($p=0,143$). Иммуноглобулин Е был повышен в группе 1 (23,8%), группе 2 (34,4%), группе 3 (21,6%) $p<0,001$. В группах 1 и 2, дети получавшие комбинированную терапию – уровень Ig Е достоверно снизился и полученные результаты были статистически значимые ($p<0,001$), по сравнению с группой 3, где не было выявлено статистических изменений на фоне монотерапии ($p=0,388$). Ниже приведена таблица 22 динамики уровня иммуноглобулинов А, М, G.

Таблица 22 – Анализ динамики уровня иммуноглобулинов в зависимости от групп

Группы	Этапы наблюдения				p
	Ig A (исх. уровень)	Ig A (через 3 мес.)	Ig A (через 6 мес.)	Ig A (через 12мес.)	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Группа 1	0,14 ± 0,05	0,3 ± 0,09	0,59 ± 0,25	0,9 ± 0,26	<0,001*
Группа 2	0,12 ± 0,07	0,4 ± 0,13	0,74 ± 0,21	1,08 ± 0,19	<0,001*
Группа 3	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,02	0,33 ± 0,08	0,3 ± 0,04	0,945
p	0,002*	0,056	0,009*	0,004*	-
Группы	Ig M (исх. уровень)	Ig M (через 3 мес.)	Ig M (через 6 мес.)	Ig M (через 12мес.)	p
Группа 1	0,71 ± 0,4	0,73 ± 0,33	0,76 ± 0,35	0,8 ± 0,35	0,087
Группа 2	0,76 ± 0,41	1,11 ± 0,17	1,16 ± 0,11	1,0 ± 0,19	0,044*
Группа 3	1,35 ± 0,64	1,3 ± 0,5	1,34 ± 0,55	1,4 ± 0,52	0,467
p	0,143	0,038*	0,060	0,091	-
Группы	Ig G (исх. уровень)	Ig G (через 3 мес.)	Ig G (через 6 мес.)	Ig G (через 12 мес.)	p
Группа 1	2,92 ± 1,69	5,09 ± 1,44	6,39 ± 1,17	7,6 ± 0,85	<0,001*
Группа 2	3,39 ± 0,84	4,95 ± 0,64	6,5 ± 0,65	7,12 ± 0,49	<0,001*
Группа 3	4,87 ± 0,57	4,91 ± 0,84	4,5 ± 0,79	4,95 ± 0,12	0,775
p	0,022*	0,813	0,015*	0,003*	-

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Согласно данным представленными в таблице 22, при исследовании показателей гуморального звена иммунитета установлено, что применение комбинированной терапии ОМ-85 + D3 привело на 3 месяце к нормализации показателей исходно низкого уровня IgA, основной функцией которого является нейтрализация вирусов, что свидетельствует об иммуномодулирующем эффекте ОМ-85 и витамина D3. К моменту следующего контроля (6 мес., 12 мес.) его уровень был достоверно выше, чем в группе 3 (p=0,009 и p=0,004 соответственно). В тоже время применение монотерапии витамином D3 практически не оказало влияния на уровень Ig A, по сравнению с его исходным уровнем, который был практически одинаковым на протяжении периода наблюдения (p=0,945).

При исходном исследовании уровень Ig M у пациентов в трех группах был в допустимых референсных значениях (p=0,143). Но, в группе 2 ОМ-85+D3 через 3 месяца оказал положительное влияние, отмечено его достоверное повышение (p=0,038), которое сохранялось в течение 12 месяцев (p=0,044), по сравнению в группами 1 и 3, где не были данные статистически различными. (p=0,087 и p=0,467, соответственно).

Уровень сывороточного IgG был снижен на момент исследования в группах 1 и 2 у детей с РРИ, по сравнению с группой 3. Через 3 месяца после иммунной реабилитации уровень его незначительно вырос в трех группах, но нам не

удалось выявить значимых различий между группами ($p=0,813$). Через 6 и 12 месяцев уровень в группах 1 и 2, получавших комбинированную терапию, был выше по сравнению с группой 3 ($p=0,015$ и $0,003$ соответственно). Уровень IgG в группе 3, получавших монотерапию витамином D3 оставался практически одинаковым на весь период наблюдения и не имел значимых статистических различий ($p=0,775$).

Недавние исследования свидетельствуют о том, что иммунопротекторные эффекты OM-85 опосредованы стимуляцией клеточного ответа Th1 и индукцией синтеза иммуноглобулина (Ig), в основном IgA, В-клетками. Параллельно своему влиянию на клеточный ответ, OM-85 также повышает врожденный иммунитет в легких, стимулируя активность фагоцитов, тем самым увеличивая разрушение вторгающихся патогенов. Усиливает выработку альвеолярными макрофагами супероксида и нитритов, тем самым повышая бактерицидную и цитолитическую активность. OM-85 увеличивает секреторный IgA, сывороточные IgA, IgG и IgM [286, p.33-1 – 33-9].

В нашем исследовании отмечались положительные клинические улучшения у детей перенесших коронавирусную инфекцию. Постковидный синдром в группе 2 составил 51,6% ($n=61$) против 33,8% ($n=61$) - группа 3. Восстановление детей после коронавирусной инфекции в группе 2, получавших комбинированную терапию был быстрее, чем в группе 3 с монотерапией. Через 1 месяц после иммунной реабилитации постковидный синдром наблюдался в группе 2 у 35,2% ($n=43$), группе 3 составил 29,4% ($n=53$), через 3 месяца в группе 2 - 9,8% ($n=12$), группе 3 - 15,6% ($n=28$), через 6 месяцев: в группе 2 1,1% ($n=2$), группе 3 6,7% ($n=12$), через 12 месяцев в группе 2 составил 0,8% ($n=1$), группе 3 2,7% ($n=5$) (рисунок 31). В группе 2 у 1 ребенка основными жалобами со слов родителей была утомляемость. В группе 3 – на неполное восстановление вкусовых качеств и снижение концентрации памяти.

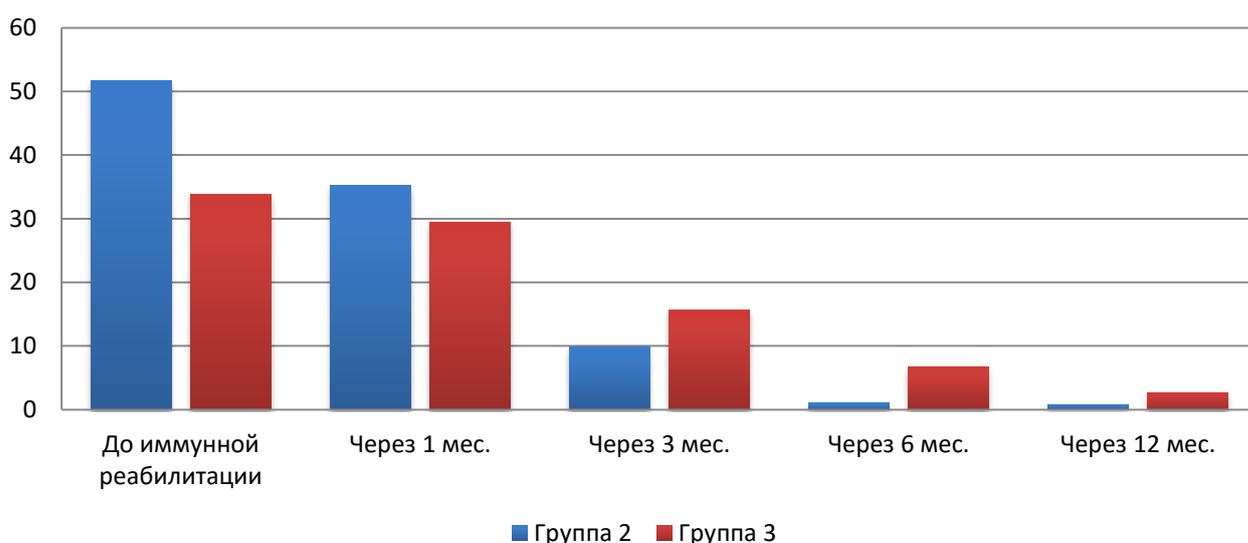


Рисунок 31 – Динамика постковидного синдрома детей, получавших комбинированную (OM-85+D3) и монотерапию (D3)

Оценка эффективности иммунной реабилитации с применением комбинированной терапии перпаратами ОМ-85+D3 и монотерапией витамином D3 осуществлялась врачами-исследователями и родителями с использованием Адаптированной Интегральной Шкалой Оценки результатов лечения (Integrative Medicine Outcome Scale, IMOS), позволяющая врачу оценить общее состояние пациента после окончания лечения Шкала состоит из следующих пунктов:

- полное «выздоровление» (полное исчезновение симптомов);
- значительное улучшение (уменьшение на 50% и более патологических показателей объективного статуса пациента);
- улучшение (уменьшение на 25% и более патологических показателей объективного статуса пациента);
- без изменений (выраженность и количество патологических показателей объективного статуса пациента остались без изменений);
- ухудшение (появление новых патологических показателей объективного статуса пациента).

Оценку удовлетворенности родителей/опекунов пациентов результатами иммунной реабилитации по окончании курса лечения проводилось с помощью интегральной шкалы оценки удовлетворенности пациента результатами лечения (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale, IMPSS). Шкала описывает общее впечатление от полученной иммунной реабилитации. Состоит из следующих частей:

- очень удовлетворен (препарат эффективен и быстро наступило улучшение, выздоровление);
- удовлетворен (эффективный препарат, но недостаточно быстро наступило улучшение или выздоровление);
- нейтрален (препарат одинаково эффективен, как и многие другие);
- не удовлетворен (препарат не эффективен, лечение не дало улучшения);
- крайне не удовлетворен (препарат не эффективен, в результате лечения наступило ухудшение).

Согласно опросу по шкале IMOS в группе детей с РРИ, получавших комбинированную терапию полное выздоровление отметили 45,8%, значительное улучшение 51,9%, улучшение 2,3%, в группе детей с монотерапией значительное улучшение 22,8%, улучшение 51,5%, без изменений 25,7% (рисунок 32).

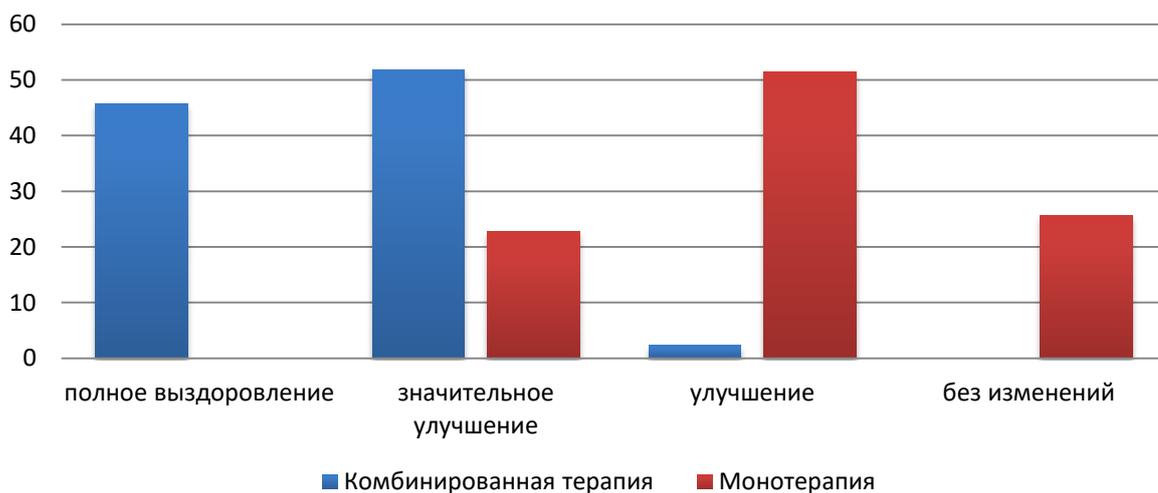


Рисунок 32 – Оценка результатов иммунной реабилитации по шкале IMOS

Согласно шкале удовлетворенности пациента IMPSS в группе с комбинированной терапией в ходе опроса было отмечено: очень удовлетворен 84,8%, удовлетворен 15,2%, в контрольной группе 3 с монотерапией – очень удовлетворены 22,7%, удовлетворены 74,6%, нейтрален 2,7% (рисунок 33).

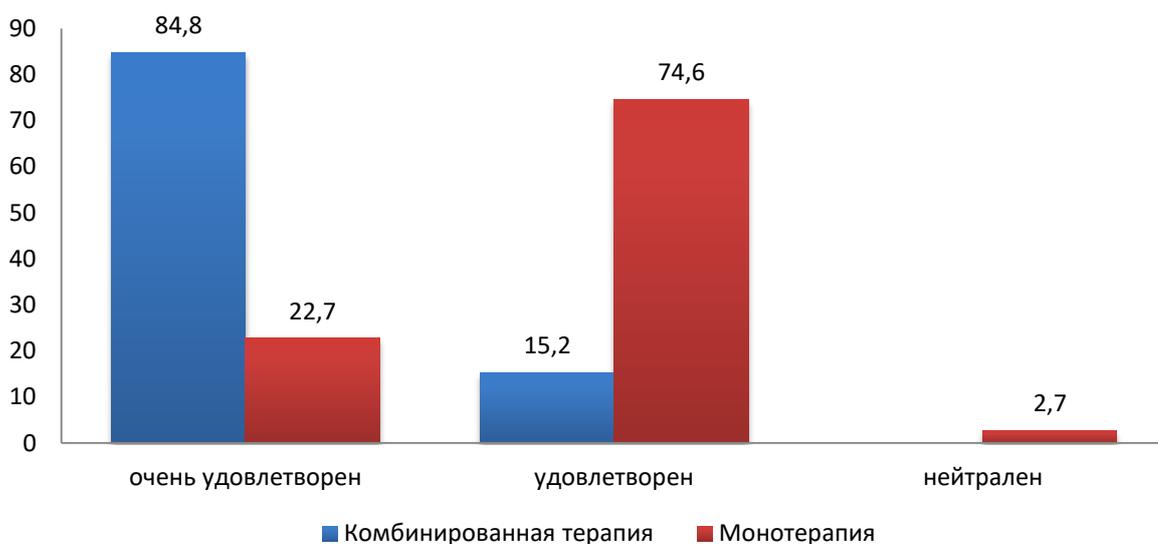


Рисунок 33 – Оценка удовлетворенности пациентов по шкале IMPSS

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют констатировать клиническую эффективность комбинации препаратов OM-85 и D3 для повышения иммунной реабилитации детей с РПИ, а также рекомендовать для восстановления после перенесенной коронавирусной инфекции.

Так, была отмечена высокая эффективность, выразившаяся в значительном снижении числа острых респираторных инфекций в 2,4 и 2,24 раза в группах с комбинированной терапией ($p < 0,001$), длительности катарального и лихорадочного периода ($p < 0,001$), уменьшение кратности

заболеваний ВДП ($p=0,001$) и НДП ($p<0,001$), в сокращений применений антибактериальных терапии более чем в 2 раза ($p<0,001$), восстановлению количества лимфоцитов, а также увеличению концентрации сывороточного иммуноглобулина ($p<0,001$).

Легкость и простота использования позволили добиться высокого уровня комплаентности, обеспечить непрерывность лечебного процесса, что не могло не отразиться на результатах терапии. Высокий профиль безопасности и хорошая переносимость также являются преимуществами данной иммунной реабилитации. Это подтверждается оценками шкалы IMOS со стороны врача-исследователя и шкалы IMPSS со стороны родителей/опекунов детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острые респираторные заболевания – часто встречаемая патология органов дыхания, которая занимает одно из ведущих мест среди заболеваемости и смертности детского населения. В Казахстане регистрируются от 600 тысяч до 1 миллиона случаев РИ, большая процентность которых приходится на детскую популяцию от общей заболеваемости [33, с.25-31]. В развитых странах во время эпидемических вспышек респираторных заболеваний частота обращений к врачам-педиатрам и госпитализации в стационары значительно повышаются до 70%. При рецидивирующих инфекциях респираторного тракта неоднократно назначаются антибактериальные препараты. Неправильно подобранные дозировки и необоснованное их применение приводит к антибиотикорезистентности [39, р.817-822; 40, р.631-650; 41, р.1-17].

На сегодняшний день одной из актуальных проблем в педиатрии считаются РПИ, так как многократные респираторные инфекции снижают иммунологическую сопротивляемость организма к различным патогенам. РПИ приводят к снижению функций иммунной системы, резистентности организма, адаптивных и иммунобиологических защитных барьеров и формированию хронических очагов инфекций. Дети с РПИ становятся, более восприимчивы к различным инфекциям [12, р.124-130].

11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, так как COVID-19 быстро распространился по всему миру [14, р.536-544; 15, р.157-160]. Первый случай коронавирусной инфекции в Казахстане был зарегистрирован 13 марта 2020 года в городе Алматы [16, р.6-8].

В настоящей диссертационной работе был проведен анализ состояния проблемы РПИ на современном этапе, этиологической структуры, факторов риска для формирования данной группы детей, особенности характеристики до начала пандемии. Впервые в Казахстане были предложены и выделены клинико-иммунологические фенотипы РПИ.

Учитывая, актуальность и течение COVID-19 в нынешнее время, данная тема является изучаемым объектом многих исследований. В научной работе мы проанализировали существующую литературу о течении коронавирусной инфекции у детей, особенности клинических и лабораторных проявлений. В нашем исследовании мы сравнили основные клинико-лабораторные проявления COVID-19 у детей с РПИ и у здоровых детей.

После перенесенной коронавирусной инфекции многие пациенты нуждаются в иммунной реабилитации, так как существуют множество исследований доказывающие о снижении иммунной функции организма даже после выздоровления [19, р.1061-1069; 20, р.772-776; 21, р.1708-1720; 22, р.475-481; 23, р.1612-1614]. Как известно, дети с РПИ более восприимчивы к различным инфекционным заболеваниям, в том числе и к COVID-19. Поэтому, возникла необходимость в изучении и разработке собственных методов

иммунной реабилитации как в профилактике РИ, так и быстрому восстановлению после коронавирусной инфекции.

Данная научная работа выполнена в соответствии с целями и задачами исследования и была разделена на 3 этапа.

Как говорилось ранее, на первом этапе нашей научной работы мы исследовали группу детей с РРИ до начала пандемии коронавирусной инфекции, т.е. это был период, когда в Казахстане не были зарегистрированы случаи COVID-19.

При клинико-anamнестическом изучении группы 1, мы выявили факторы, которые могут влиять на частоту РИ (экзогенные и эндогенные). Среди экзогенного влияния при анамнезе заболеваний, мы выделили следующие факторы: раннее посещение дошкольного учреждения. С возраста младше 2 лет составило – 7,8%, от 2-3 лет – 40,6%, с 3 лет – 51,6%. Чем раньше ребенок посещает ДДУ и скученность детского коллектива, тем выше риск развития частых респираторных заболеваний [82, p.451-458; 85, p.1-8]. Еще в 1997 году автор Joseph Bellanti (международный междисциплинарный центр иммунологии и микробиологии, университет Джорджтаун, США) при изучении РРИ у детей, подчеркнул, что раннее посещение детских учреждений влияет на кратность РИ. Дети младше 1 года болели РИ до 9 раз в течение года. В 46% – дети болели средним отитом, в 13% – заболеваниями НДП. К 5 годам кратность РИ уменьшалась. При этом средний отит встречался с частотой 9%, заболевания НДП – 9%. Из возбудителей чаще выявлялись *RSV* до 90% у детей младше 1 года, *Adenoviruses* у детей младше 2 лет, *Parainfluenza* и *Enteroviruses* в остальных группах детей [287]. Далее, из факторов риска в нашем исследовании братья и сестра школьного возраста составили 48%, курение в семье – 11,9% (матери 0,5%), раннее прекращение грудного вскармливания (<6 месяцев) – 36%, роды путем Кесарево сечения – 29%, применение антибактериальных препаратов до 6 месяцев 11%, старше 6 месяцев 89%.

Среди эндогенных факторов риска в группе 1 были выявлены: хронические заболевания матери (сердечно-сосудистые, бронхолегочные, эндокринные, гинекологические и др.) – 77%, недоношенность и преждевременные роды – 13%, беременность на фоне анемии – 91%, отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям – 49%, атопические/аллергические заболевания ребенка – 31%. В совокупности, данные факторы риска могут оказать влияние на развитие РРИ. По данным различных исследований при изучении проблем РРИ у детей можно отметить аналогичные факторы риска [9, с.23-25; 10, p.144-149; 11, p.1-10; 80, с.79-80; 81, p.1665-1669].

Среди нозологических форм заболеваний у детей с РРИ можно выделить заболевания ВДП (ларинготрахеиты, риниты, назофарингиты, острые средние отиты) и НДП (бронхиты (острый простой, обструктивный), пневмонии).

Изучены клинические и лабораторные характеристики, что проявлялось в анализах крови сниженным уровнем витамина D, анемией, обострением аллергических заболеваний (повышение IgE), снижением защитных свойств

факторов иммунной системы (низкий уровень иммуноглобулинов А и G). Впервые мы выделили иммунные фенотипы, такие как D-дефицитный (25(OH)D < 20 нг/мл), анемический (уровень гемоглобина ниже 110 г/л) и атопический (IgE >100 Ед/мл).

Выделенные иммунные фенотипы играют немаловажную роль в иммунном гомеостазе организма. К примеру, систематические обзоры и мета-анализ показали, что витамин D обладает иммуномодулирующим свойством, что доказывает большое количество VDR рецепторов на иммунных клетках [102, p.1-5; 103, p.127-136; 104, p.1-8] и участвует в защите организма против различных инфекционных патогенов [260, p.300-303; 261, p.696-702; 262, p. e0162996-1-e0162996-11; 263, p.1-44]. При дефиците витамина D возрастает кратность РИ [105, p.389-393; 106, p.151-156; 107, p.3-8]. Касательно железодефицитной анемии, в нескольких рандомизированных исследованиях, было отмечено, что при низком уровне данных показателей возрастал риск к РИ [93, p.35-37; 94, с.44-48], а при применении препаратов железа кратность РИ значительно снижалась ($p < 0,001$) [95, p.234-241]. Дети с РРИ, имеющие в анамнезе аллергические заболевания более подвержены к частым РИ [89, p.160-166; 90, p.151-157; 91, p.1087-1090; 92, p.30-32]. Хроническое воспаление дыхательных путей, при аллергических заболеваниях, способствует присоединению различных патогенов к респираторному эпителию, вследствие чего, возникают многократные РИ [88, p. 419]. Исследование, проведенное в Италии, детей с РРИ показало, что у 73,1% оказалсяотягощенный семейный анамнез по атопии. У 50,5% было выявлено наличие атопических заболеваний (дерматит, астматический бронхит, ринит). Наличие атопии у ребенка способствовало более раннему появлению РРИ, чем в группе детей без атопии ($p < 0,02$). Авторы заключили, что атопическая сенсibilизация является одним из частых фактором риска РРИ [288].

После выделенных иммунных фенотипов, мы разделили группы детей с РРИ на соответствующие подгруппы по фенотипам (D-дефицитный, анемический и атопический) и сравнили клинические характеристики между группами. Были сравнены следующие критерии: кратность эпизодов респираторных заболеваний в году, длительность катарального и лихорадочного периодов, количество заболеваний ВДП и НДП, частота применения антибактериальных препаратов, длительность госпитализации. При статистической обработке данных были выявлены различия между группами по длительности катарального периода, количества заболеваний ВДП и НДП ($p < 0,001$). При оценке показателей по кратности респираторных заболеваний в году ($p = 0,251$), продолжительности лихорадочного периода ($p = 0,213$), количества курсов антибактериальных препаратов в течение года ($p = 0,067$) и длительности госпитализации ($p = 0,097$) в зависимости от клинико-иммунологического фенотипа, не удалось выявить статистически значимых различий.

Таким образом, у детей с atopическим фенотипом чаще встречались заболевания НДП и длительный катаральный период, по сравнению с Дефицитным и анемическим фенотипами ($p < 0,001$).

На втором этапе нашей работы мы изначально провели ретроспективный анализ архивных истории болезней всех детей, которые переболели коронавирусной инфекцией в период с марта месяца по ноябрь 2020 года. Всего было проанализировано 516 архивных истории болезней, из которых в соответствии с целями и задачами нашей научной работы, было исключено 57,6% пациентов, не подходящие под критерии исследования. В научную работу было включено 42,4% ($n=219$) пациентов, которых в дальнейшем мы наблюдали в дизайне проспективного исследования. Из пациентов, которых мы отобрали для исследования, 17,8% составили дети с РРИ и 82,2% здоровые дети, переболевшие коронавирусной инфекцией. Так мы сформировали группу 2 (дети с РРИ, переболевшие коронавирусной инфекцией) и группу 3 (здоровые дети (эпизодически болеющие), переболевшие коронавирусной инфекцией). За период наблюдения за группой 1, 43,2% детей все же переболели COVID-19 от легкой до среднетяжелой степени. Переболевших детей мы включили в группу 2. Впервые в Казахстане мы провели сравнение групп детей с РРИ и здоровых, после коронавирусной инфекции.

При ретроспективном анализе медицинской документации в группе 2 основными жалобами при госпитализации с COVID-19 были: сухой кашель (94,7%), повышение температуры тела (82,7%), потеря аппетита (77,3%), слабость и вялость (76,1%), заложенность носа/ринорея (71,1%), боль в горле (65,1%), одышка/затрудненное дыхание (46,4%), тошнота/рвота (9,9%), диарея (7,9%).

Установлено, что течение COVID-19 в группе 2 чаще проявлялась в виде нижнедолевой пневмонии 43,6%, очаговой 25,5%. Постковидный синдром был отмечен у 51,6% детей. Из лабораторных данных после коронавирусной инфекции чаще отмечались снижения количества лейкоцитов (20,7%), лимфоцитов (50,5%), гемоглобина (48,5%), низкого уровня витамина D (74,3%), иммуноглобулинов А (61,4%) и G (39,3%), повышение СРБ (23,8%), СОЭ (31,7%), IgE (34,7%).

В группе 3 основными симптомами COVID-19 были: повышение температуры тела (54,6%), слабость/вялость (48,5%), сухой кашель (46,9%), боль/першение в горле (23,8%), насморк/заложенность носа (22,3%), отсутствие аппетита (12,3%), одышка/дискомфорт в грудной клетке (9,2%), жидкий стул (8,5%), головные боли/головокружения (7,7%), боли в животе (6,9%), рвота (5,4%), потеря обоняния (4,6%), беспокойство (3,8%), высыпания по телу (1,5%), артралгии и периферические отеки по (0,8%).

Отмечено, что COVID-19 в группе 3 проявлялся в виде ОРВИ 46,3%, бессимптомного течения 31,4%, острого простого бронхита 23,8% и внебольничной двусторонней пневмонии – 13,3%. Постковидный синдром был выявлен у 33,8%. Отдаленные лабораторные изменения проявлялись в виде снижения уровня витамина D (80,5%), лейкоцитов (12,2%), лимфоцитов

(32,8%), гемоглобина (33,9%), повышенного СРБ (12,2%), IgE (21,5%), СОЭ (21,1%), умеренного лейкоцитоза (6,1%).

При статистическом анализе лабораторных данных выявлены различия: анемия у детей с РПИ выявлялась чаще, чем в контрольной группе 3 ($p=0,016$), снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, ферритина в группе 2 было больше, чем в 1 и 3 ($p=0,04$; $p<0,001$; $p=0,017$, соответственно). Повышенное СОЭ, СРБ, IgE в группе 2 встречалось чаще, чем в остальных группах ($p=0,001$; $p<0,001$; $p=0,043$, соответственно). Недостаточный уровень 25(OH)D был отмечен в трех исследуемых группах, где в группах 3 и 2 был значительно выше, чем в группе 1 ($p<0,001$). Сниженный уровень иммуноглобулинов А и G обнаружен в группах у детей с РПИ, по сравнению с нормальными значениями группы 3. Титр антител суммарных антител к SARS-CoV-2 выработался в обеих группах (2 и 3), но в группе 3 – здоровых детей, после коронавирусной инфекции титр был в 4 раза выше, чем у детей с РПИ в группе 2 ($p=0,027$).

1 На третьем этапе нашего исследования мы проанализировали существующие научные исследования, систематические обзоры и мета-анализы эффективности всех иммуномодулирующих препаратов для снижения частоты РПИ, восстановления иммунной системы детей и для повышения сопротивляемости против коронавирусной инфекции. В ходе исследования был выбран препарат – бактериальный лизат ОМ-85 в комбинации с витамином D3, так как данные препараты обладали хорошей доказательной базой и высококачественными исследованиями класса А – по критериям Кокрейна [237, p.629-717]. ОМ-85 [232, p.687-697; 233, p.1810-1 – 1810-19; 234, p.763-769; 235, p.5-12; 237, p.629-717] и витамин D3 [254, p. CD000980-1-CD000980-43; 255, p.356-364; 256, p.1474-1481; 258, p.337-345; 259, p.1055-1060; 260, p.300-303] обладают иммуномодулирующими свойствами. Научные исследования показали их эффективность, а также были рекомендованы для повышения сопротивляемости против COVID-19 [269, p.e13981-1 – e13981-8; 270, p.198-209; 271, p.1636-1658; 272, p.2699-2705].

Важно отметить, что для эффективности данной комбинированной терапии для иммунной реабилитации детей с РПИ, необходимо было устранить ранее выделенные экзогенные и эндогенные факторы риска и выделенные иммунные фенотипы. Т.е., устраняем D-дефицит, анемию и аллергические заболевания (достигаем ремиссии). В комплексном подходе данная комбинация препаратов ОМ-85+D3 показали свою клиническую эффективность в улучшении состояния пациентов, быстрого восстановления после коронавирусной инфекции и уменьшения постковидного синдрома.

Так, была отмечена значительное снижение частоты острых респираторных инфекций в 2,4 и 2,24 раза в группах с комбинированной терапией ($p<0,001$), длительности катарального и лихорадочного периодов ($p<0,001$), уменьшение кратности заболеваний ВДП ($p=0,001$) и НДП ($p<0,001$), сокращение применения антибактериальных препаратов более чем в 2 раза ($p<0,001$), восстановление количества лимфоцитов, а также увеличения концентрации сывороточного иммуноглобулинов А, М, G ($p<0,001$).

Немаловажную роль играют профиль безопасности и хорошая переносимость данных препаратов. Это подтверждается положительными оценками шкалы IMOS со стороны врача-исследователя и шкалы IMPSS со стороны родителей/опекунов детей.

На основании проведенной научной работы и анализа результатов исследования позволяют сформулировать следующие **выводы**:

1. Основные особенности формирования групп детей с РРИ можно разделить на экзогенные и эндогенные факторы риска. Клиническое течение РРИ у детей характеризуется более длительным лихорадочным и катаральным периодами, частым формированием бактериальных осложнений и потребностью назначения антибактериальных препаратов для купирования ($p < 0,001$). У детей, перенесших коронавирусную инфекцию эти закономерности усугубляются.

2. У детей с РРИ отмечалось более тяжелое течение коронавирусной инфекции, что заключалось в частой потребности госпитализации, длительностью нахождения в стационаре. В периоде после перенесенной коронавирусной инфекции у детей с РРИ более часто формировался постковидный синдром (51,6%), а также лабораторные изменения, свидетельствующие о вторичном иммунодефицитном состоянии, по сравнению с эпизодически болеющими детьми ($p < 0,05$).

3. Частота встречаемости основных фенотипов РРИ у детей неболевших и переболевших COVID-19 отмечалась одинаково ($p = 0,317$). Но, стоит отметить, что у детей с атопическим фенотипом клинически чаще отмечались кожные проявления (32,8%) в постковидном периоде и длительный остаточный кашель после выздоровления (34,7%).

4. Выявлено, что устранение ведущих клинико-иммунологических фенотипов (анемического, атопического и Д-дефицитного), а также применение комбинации ОМ-85+D3 снижает частоту острых респираторных инфекций в 2,4 и 2,24 раза ($p < 0,001$), длительность катарального и лихорадочного периодов ($p < 0,001$), уменьшает кратность заболеваний ВДП ($p = 0,001$) и НДП ($p < 0,001$), сокращает применение антибактериальных препаратов более чем в 2 раза ($p < 0,001$), увеличивает количество лимфоцитов, концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, М, G ($p < 0,001$), а также способствует восстановлению и клиническому улучшению в постковидном периоде.

Практические рекомендации

1. Рекомендовано использование прогностического алгоритма для своевременной диагностики и выявления групп детей с РРИ (Приложение А).

2. Выделение и коррекция ведущего иммунного фенотипа (Д-дефицитного, анемического, атопического), а также факторов риска РРИ, позволяет в комплексном подходе позволяет повысить эффективность иммунной реабилитации детей.

3. Схема комбинированной иммунной реабилитации детей с РРИ, предложено для внедрения в лечебно-профилактические учреждения

Казахстана, включая группу пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Perin J. et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals // *Lancet Child Adolesc Health*. – 2022. – Vol. 6, №2. – P. 106-115.

2 Toivonen L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: A prospective cohort study // *Pediatr Infect Dis J* – 2016. – Vol. 35, №12. – P. e362-e369.

3 Woicka-Kolejwa K. et al. Food allergy is associated with recurrent respiratory tract infections during childhood // *Postep Dermatologii i Alergol*. – 2016. – Vol. 33, №2. – P. 109-113.

4 De Benedictis F.M., Bush A. Recurrent lower respiratory tract infections in children // *BMJ*. – 2018. – Vol. 362, №7. – P. 1-8.

5 Venekamp R.P. et al. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 2018, №5. – P. 1-59.

6 Hersh A. L. et al. Antibiotic prescribing in ambulatory pediatrics in the United States // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 128, №6. – P. 1053-1061.

7 Cohen A.L. et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events in Children and Adolescents // *J Pediatr*. – 2008. – Vol. 152, №3. – P. 416-421.

8 Piovani D. et al. Reducing the costs of paediatric antibiotic prescribing in the community by implementing guideline recommendations // *J Clin Pharm Ther*. – 2013. – Vol. 38, №5. – P. 373-378.

9 Икрамова С.Х. и др. Факторы риска рецидивирующих инфекций респираторной системы у детей // *Web of Scholar*. – 2018. – Т. 2, №4. – С. 23-25.

10 Bloomberg G.R. The influence of environment, as represented by diet and air pollution, upon incidence and prevalence of wheezing illnesses in young children // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2011. – Vol. 11, №2. – P. 144-149.

11 Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide // *Arch Pediatr Infect Dis*. – 2015. – Vol. 4, №1. – P. 1-10.

12 Bossuyt X. et al. Coexistence of (partial) immune defect and risk of recurrent respiratory infections // *Clin Chem*. – 2007. – Vol. 53, №1. – P. 124-130.

13 Lu H., Stratton C.W., Tang Y.W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J Med Virol*. – 2020. – Vol. 92, №4. – P. 401-402.

14 Gorbalenya A. E. et al. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 // *Nat Microbiol*. – 2020. – Vol. 5, №4. – P. 536-544.

- 15 Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic // *Acta Biomed.* – 2020. – Vol. 91, №1. – P. 157-160.
- 16 Zhalmagambetov B. et al. COVID-19 Outbreak in Kazakhstan: Current Status and Challenges // *J Clin Med Kazakhstan.* – 2020. – Vol. 1, №55. – P. 6-8.
- 17 Chan J.F. W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 514-523.
- 18 She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, №7. – P. 747-754.
- 19 Wang D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, №11. – P. 1061-1069.
- 20 Huang W. et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis // *Cytom Part A.* – 2020. – Vol. 97, №8. – P. 772-776.
- 21 Guan W.J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, №18. – P. 1708-1720.
- 22 Yang X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8, №5. – P. 475-481.
- 23 Arentz M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, №16. – P. 1612-1614.
- 24 Tan L. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study // *Target Ther.* – 2020. – Vol. 5, №1. – P. 1-3.
- 25 Liu W.K. et al. Epidemiology of acute respiratory infections in children in Guangzhou: A three-year study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, №5. – P. 1-9.
- 26 Шкарин В.В., Сергеева А.В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей // *Детские инфекции.* – 2017. – Т. 16, №1. – С. 1043-1045.
- 27 Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? // *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского.* – 2015. – Т. 94, №2. – С. 185-192.
- 28 Чеботарева Т.А. и др. Дети с рекуррентными инфекциями респираторного тракта: модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций // *Лечащий врач.* – 2012. – №6. – С. 20-20.
- 29 O’Grady K.A.F. et al. Chronic cough postacute respiratory illness in children: A cohort study // *Arch Dis Child.* – 2017. – Vol. 102, №11. – P. 1044-1048.
- 30 Liu L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385, №9966. – P. 430-440.
- 31 Vakili R. et al. Child mortality at different world regions: A comparison review // *Int J Pediatr.* – 2015. – Vol. 3, №4.2. – P. 809-816.
- 32 Ezbakhe F., Pérez-Foguet A. Child mortality levels and trends: A new compositional approach // *Demogr Res.* – 2020. – Vol. 43, №43. – P. 1263-1296.

- 33 Смагул М.А. и др. Надзор за гриппом и острыми респираторными инфекциями в Казахстане // Медицина (Алматы). – 2018. – №8. – С. 25-31.
- 34 Кливлеева Н.Г. и др. Обнаружение возбудителей гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у населения Казахстана в эпидемический сезон 2018-2019 гг. // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, №1. – С. 137-147.
- 35 Naghavi M. et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet. – 2017. – Vol. 390, №10100. – P. 1151-1210.
- 36 Troeger C. et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // Lancet Infect Dis. – 2018. – Vol. 18, №11. – P. 1191-1210.
- 37 Rudan I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // Bulletin of the world health organization. – 2008. – Vol. 86. – P. 408-416.
- 38 Bryce J. et al. WHO estimates of the causes of death in children // Lancet. – 2005. – Vol. 365, №9465. – P. 1147-1152.
- 39 Zoorob R. et al. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections // Am Fam Physician. – 2012. – Vol. 86, №9 – P. 817-822.
- 40 Penchovsky R., Traykovska M. Designing drugs that overcome antibacterial resistance: Where do we stand and what should we do? // Expert Opin Drug Discov. – 2015. – Vol. 10, №6. – P. 631-650.
- 41 Medernach R.L., Logan L.K. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children // Infect Dis Clin North Am. – 2018. – Vol. 32, №1. – P. 1-17.
- 42 Жаманкулов А.А., Моренко М.А., Розенсон Р.И. Часто болеющие дети: критерии, этиология, факторы риска, диагностика // Валеология денсаулық - ауру – сауықтыру. – 2019. – №4. – С.16-20.
- 43 Великорецкая М.Д. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: причины, своевременная диагностика, эффективное лечение и предотвращение рецидивирования // Медицинский совет. – 2017. – №9. – С. 124-130.
- 44 Aghamohammadi A. et al. The approach to children with recurrent infections // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2012. – Vol.11, №2. – P. 89-109.
- 45 Зайцева О.В. Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей при помощи бактериальных лизатов // Российский Аллергологический Журнал. – 2015. – Т. 12, №4. – С. 52-59.
- 46 Yin J. et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // Int Immunopharmacol Elsevier. – 2018. – Vol. 54, №56. – P. 198-209.
- 47 De Martino M., Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: Normal or not? // Pediatr Allergy Immunol. – 2007. – Vol. 18, №18. – P. 13-18.
- 48 Montella S., Corcione A., Santamaria F. Recurrent pneumonia in children: A reasoned diagnostic approach and a single centre experience // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 18, №2. – P. 1-13.
- 49 Barakat A. N. et al. The Underlying Causes of Recurrent Pneumonia in Children: A Two-Center Study // J Adv Med Med Res. – 2021. – Vol. 33. – P. 62-69.

50 Cohen R. et al. Recurrent respiratory tract infections: How should we investigate and treat? // Arch Pediatr. – 2005. – Vol. 12, №2. – P. 183-190.

51 Jesenak M. et al. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention // In book: Bronchitis. – Rijeka, 2011. – P. 119-148.

52 The clinical concept and treatment principle of recurrent respiratory tract infections / Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association // Chin J Pediatr. – 2008. – №2. – P. 108-110.

53 Principi N. et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides // Journal of chemotherapy. – 2003. – Vol. 15, №1. – P. 53-59.

54 Bartlett J.G. Management of Respiratory Tract infection. – Ed. 3rd. – Philadelphia, 2001 – 277 p.

55 Казначеева Л.Ф. и др. Профилактика рецидивирующих респираторных инфекций у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т. 9, №5. – С. 64-66.

56 Учайкин В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2009. – Т. 87, №1. – С. 127-132.

57 Heikkinen T., Järvinen A. The common cold // Lancet. – 2003. – Vol. 361, №9351. – P. 51-59.

58 Mahashur A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin // Lung India. – 2018. – Vol. 35, №2. – P. 143-149.

59 Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия "часто болеющие дети" // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2016. – Т. 95, №4. – С. 209-215.

60 Макарова З.С., Голубева Л.Г. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольных учреждениях. – М.: Владос, 2004. – Т. 270. – 96 с.

61 Un Y.U.S. Early Daycare Attendance Increase the Risk for Respiratory Infections and Asthma of Children // J Asthma. – 2011. – №17. – P. 790-796.

62 De Hoog M.L.A. et al. Impact of early daycare on healthcare resource use related to upper respiratory tract infections during childhood: Prospective WHISTLER cohort study // BMC Med. – 2014. – Vol. 12, №1. – P. 1-8.

63 Hedin K. et al. Physician consultation and antibiotic prescription in Swedish infants: Population-based comparison of group daycare and home care // Acta Paediatr Int J Paediatr. – 2007. – Vol. 96, №7. – P. 1059-1063.

64 Don M. et al. Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood // Pediatr Int. – 2007. – Vol. 49, №1. – P. 40-47.

65 Кокорева С.П., Сахарова Л.А., Куприна Н.П. Этиологическая характеристика и осложнения острых респираторных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, №1. – С. 47-50.

- 66 Klig J.E., Shah N.B. Office pediatrics: Current issues in lower respiratory infections in children // *Curr Opin Pediatr.* – 2005. – Vol. 17, №1. – P. 111-118.
- 67 Неретина А.Ф. и др. Микрофлора ротоглотки при острых респираторных заболеваниях у детей // *Детские инфекции.* – 2007. – Т. 6, №1. – С. 16-21.
- 68 Patel J.A. et al. Nasopharyngeal acute phase cytokines in viral upper respiratory infection: Impact on acute otitis media in children // *Pediatr Infect Dis J.* – 2009. – Vol. 28, №11. – P. 1002-1007.
- 69 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. – Т. 62, №2. – С. 72-77.
- 70 Karlidağ T. et al. Presence of herpesviruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis // *Kulak Burun Bogaz Ihtis. Derg.* – 2012. – Vol. 22, №1. – P. 32-37.
- 71 Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста // *Практическая медицина.* – 2014. – №9. – С. 67-71.
- 72 Основы микробиологии и иммунологии / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М., 2014. – 368 с.
- 73 Finelli L. et al. Influenza-associated pediatric mortality in the united states: Increase of *Staphylococcus aureus* coinfection // *Pediatrics.* – 2008. – Vol. 122, №4. – P. 805-811.
- 74 Коренюк Е. С. Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы) // *Здоровье ребенка.* – 2018. – Т. 13, №5. – С. 506-514.
- 75 Voccazzi A. et al. Faringotonsillite streptococcica: Confronto tra diagnosi clinica e microbiologica // *Infez Med.* – 2011. – Vol. 19, №2. – P. 100-105.
- 76 Li L. et al. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections // *Microb Pathog Elsevier Ltd.* – 2019. – Vol. 136, №1677. – P. 103709.
- 77 Teo S.M. et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development // *Cell Host Microbe. Elsevier Inc.* – 2015. – Vol. 17, №5. – P. 704-715.
- 78 Bosch A.A.T.M. et al. Maturation of the infant respiratory microbiota, environmental drivers, and health consequences. A prospective cohort study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 196, №12. – P. 1582-1590.
- 79 Robinson P.F.M. et al. Lower airway microbiota associates with inflammatory phenotype in severe preschool wheeze // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143, №4. – P. 1607-1610.e3.
- 80 Авезова Г.С., Косимова С.М. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска // *European research.* – 2017. – №5. – С. 79-80.
- 81 Salah M. et al. Recurrent acute otitis media in infants: Analysis of risk factors // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Elsevier Ireland Ltd.* – 2013. – Vol. 77, №10. – P. 1665-1669.

82 Rantala A.K. et al. Is the Association of Early Day Care Attendance with Childhood Asthma Explained by Underlying Susceptibility? // *Epidemiology*. – 2020. – Vol. 31, №3. – P. 451-458.

83 Carreiro-Martins P. et al. Effect of indoor air quality of day care centers in children with different predisposition for asthma // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2016. – Vol. 27, №3. – P. 299-306.

84 Un Y.U.S. et al. Early Daycare Attendance Increase the Risk for Respiratory Infections and Asthma of Children // *J Asthma* – 2011. – №17. – P. 792-794.

85 Schuez-Havupalo L. et al. Daycare attendance and respiratory tract infections: A prospective birth cohort study // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, №9. – P. 1-8.

86 Srisingh K. et al. Risk factors of recurrent wheezing in children under 5 years of age // *J Med Assoc Thai*. – 2017. – Vol. 100, №2. – P. 183-189.

87 Alvarez-Alvarez I. et al. Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants // *Allergol Immunopathol (Madr) SEICAP*. – 2018. – Vol. 46, №3. – P. 210-217.

88 Bashar M.D., Kishore K. Methodological Issues in Association of Allergic Rhinitis and Sinusitis with Childhood Asthma // *Indian Pediatr*. – 2017. – Vol. 54, №5. – P. 419.

89 De Oliveira T.B., Klering E.A., da Veiga A.B.G. Is recurrent respiratory infection associated with allergic respiratory disease? // *J Asthma Taylor & Francis*. – 2019. – Vol. 56, №2. – P. 160-166.

90 Holt P.G., Strickland D.H., Sly P.D. Virus infection and allergy in the development of asthma: What is the connection? // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 12, №2. – P. 151-157.

91 Cirillo I. et al. Allergic patients have more numerous and prolonged respiratory infections than nonallergic subjects // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. – 2007. – Vol. 62, №9. – P. 1087-1090.

92 Закирова Б.И., Мамаризаев И.К. Течение рецидивирующих респираторных инфекций у детей на фоне атопического дерматита // *Вопросы науки и образования*. – 2021. – №9. – С. 30-32.

93 Ramakrishnan K., Harish P.S. Hemoglobin Level as a Risk Factor for Lower Respiratory Tract Infections // *Indian J Pediatr*. – 2006. – Vol. 73, №484. – P. 35-37.

94 Жаманкулов А.А., Моренко М.А., Розенсон Р.И. Иммунная реабилитация часто болеющих детей с анемическим синдромом // *Астана медициналық журналы*. – 2019. – Т. 102, №4. – С. 44-48.

95 De Silva A. et al. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: A randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka // *Am J Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 77, №1. – P. 234-241.

96 Kumar V., Choudhry V.P. Iron deficiency and infection // *Indian J Pediatr*. – 2010. – Vol. 77, №7. – P. 789-793.

- 97 Baker R.D. et al. Clinical report - Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, №5. – P. 1040-1050.
- 98 Mourad S. et al. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children // *N Am J Med Sci*. – 2010. – Vol. 2, №10. – P. 461-466.
- 99 Zmijewski M.A. Vitamin D and human health // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20, №1. – P. 1-6.
- 100 Gruber-Bzura B.M. Vitamin D and influenza-Prevention or therapy? // *Int J Mol Sci*. – 2018. – Vol. 19, №8. – P. 1-25.
- 101 Громова О.А. и др. Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // *Медицинский совет*. – 2017. – №19. – С. 52-60.
- 102 Bergman P. et al. Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: A post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial // *BMC Res Notes BioMed Central*. – 2015. – Vol. 8, №1. – P. 1-5.
- 103 Antico A. et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature // *Autoimmun Rev Elsevier B.V*. – 2012. – Vol. 12, №2. – P. 127-136.
- 104 Sabetta J.R. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, №6. – P. 1-8.
- 105 Roth D. et al. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet, Bangladesh // *Acta Paediatr Int J Paediatr*. – 2010. – Vol. 99, №3. – P. 389-393.
- 106 Ahmed P. et al. Vitamin D status and hospitalisation for childhood acute lower respiratory tract infections in Nigeria // *Paediatr Int Child Health*. – 2015. – Vol. 35, №2. – P. 151-156.
- 107 Özdemir B., Köksal B.T., Mutlu N. Serum Vitamin D Levels in Children with Recurrent Respiratory Infections and Chronic Cough // *Indian J Pediatr*. – 2016. – Vol. 83, №8. – P. 3-8.
- 108 Жаманкулов А.А., Розенсон Р.И., Моренко М.А. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей и витамин D // *European Scientific Conference*. – 2020. – №22. – С. 96-99.
- 109 Pludowski P. et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2018. – Vol. 175. – P. 125-135.
- 110 Tannous P. et al. Safety and effectiveness of stoss therapy in children with vitamin D deficiency // *J Paediatr Child Health*. – 2020. – Vol. 56, №1. – P. 81-89.
- 111 Ross A.C. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96, №1. – P. 53-58.
- 112 Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 88, №2. – P. 582-586.

- 113 Gupta A.K. et al. Hypervitaminosis D and systemic manifestations: a comprehensive review // JIMSA. – 2014. – Vol. 27, №4. – P. 236-237.
- 114 Döneray H. et al. The clinical and laboratory characteristics of vitamin D intoxication in children // Turk J Med Sci. – 2009. – Vol. 39, №1. – P. 1-4.
- 115 Chambellan-Tison C. et al. Hypercalcémie majeure secondaire à une intoxication par la vitamine D // Arch Pediatr. – 2007. – Vol. 14, №11. – P. 1328-1332.
- 116 Barreto I.C.D.P. et al. Immunological deficiencies: more frequent than they seem to be // J Pediatr (Rio J). – 2021. – Vol. 97. – P. S49-S58.
- 117 Savitha M.R. et al. Modifiable risk factors for acute lower respiratory tract infections // Indian J Pediatr. – 2007. – Vol. 74, №5. – P. 477-482.
- 118 Searing D. A., Rabinovitch N. Environmental pollution and lung effects in children // Curr Opin Pediatr. – 2011. – Vol. 23, №3. – P. 314-318.
- 119 Cheraghi M., Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children // Eur J Pediatr. – 2009. – Vol. 168, №8. – P. 897-905.
- 120 Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // Nature. – 2007. – Vol. 449, №7164. – P. 819-826.
- 121 Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology book. – Amsterdam: Elsevier Health Sciences, 2021. – 600 p.
- 122 Baharom F. et al. Dendritic Cells and Monocytes with Distinct Inflammatory Responses Reside in Lung Mucosa of Healthy Humans // J Immunol. – 2016. – Vol. 196, № 11. – P. 4498-4509.
- 123 Rua R., McGavern D.B. Elucidation of monocyte/macrophage dynamics and function by intravital imaging // J Leukoc Biol. – 2015. – Vol. 98, №3. – P. 319-332.
- 124 Murphy K., Weaver C. Janeway's immunobiology. – NY.; London: Garland science, 2016. – 924 p.
- 125 Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proc R Soc B Biol Sci. – 2015. – Vol. 282, №1821. – P. 1-9.
- 126 Самсыгина Г.А. Повторное использование фузафунгина в лечении часто болеющих детей // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, №1. – С. 120-124.
- 127 Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей // Пульмонология. – 2020. – №4. – С. 106-111.
- 128 Rao K.R., Gandhi S.S., Kokiwar P.R. Clinical study of recurrent respiratory tract illness among pediatric patients // Int J Contemp Pediatr. – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 210.
- 129 Raniszewska A. et al. Recurrent respiratory tract infections in children-analysis of immunological examinations // Cent Eur J Immunol. – 2015. – Vol. 40, №2. – P. 167-173.
- 130 Locke B.A., Dasu T., Verbsky J.W. Laboratory diagnosis of primary immunodeficiencies // Clin Rev Allergy Immunol. – 2014. – Vol. 46, №2. – P. 154-168.

131 Hagl B. et al. Key findings to expedite the diagnosis of hyper-IgE syndromes in infants and young children // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27, №2. – P. 177-184.

132 Pasternak G., Lewandowicz-Uszyńska A., Pentoś K. Disorders of humoral immunity in children with IgG subclass deficiency and recurrent respiratory infections // *Adv Exp Med Biol.* – 2018. – Vol. 1108. – P. 99-106.

133 Munteanu A. et al. Peripheral immune cell markers in children with recurrent respiratory infections in the absence of primary immunodeficiency // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 18, №3. – P. 1693-1700.

134 Namazova-Baranova L.S. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: A multicentre study // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2014. – Vol. 27, №3. – P. 413-419.

135 Gobin K. et al. IRAK4 deficiency in a patient with recurrent pneumococcal infections: Case report and review of the literature // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5, №41. – P. 1-7.

136 Кушнарёва М.В. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2016. – Т. 61, №3. – С. 12-21.

137 Trouillet-Assant S. et al. Type I interferon in children with viral or bacterial infections // *Clinical chemistry.* – 2020. – Vol. 66, №6. – P. 802-808.

138 Zhamankulov A.A., Rozenson R.R., Morenko M.A. Recurrent respiratory infections in children and anemia: review // *Scientific research of the SCO countries.* – 2020. – Vol. 3, №12. – P. 156-161.

139 Das I. et al. Impact of iron deficiency anemia on cell-mediated and humoral immunity in children: A case control study // *J Nat Sci Biol Med.* – 2014. – Vol. 5, №1. – P. 158-163.

140 Hassan T.H. et al. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children // *Med (United States).* – 2016. – Vol. 95, №47. – P. 1-5.

141 Antico A. et al. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature // *Autoimmun Rev Elsevier B.V.* – 2012. – Vol. 12, №2. – P. 127-136.

142 Рылова Н.В., Мальцев С.В., Жолинский А.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы // *Практическая медицина.* – 2017. – Т. 106, №5. – С. 10-14.

143 Peelen E. et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: A review // *Autoimmun Rev Elsevier B.V.* – 2011. – Vol. 10, №12. – P. 733-743.

144 Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10, №11. – P. 1656-1-1656-14.

145 Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. Роль витамина D в регуляции противомикробного иммунитета // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины.* – 2016. – Т. 6, №4. – С. 75-82.

- 146 Zhamankulov A.A., Rozenson R.R., Morenko M.A. Recurrent respiratory infections in children // *Astana Medical Journal*. – 2020. – Vol. 106, №4. – P. 227-230.
- 147 Yousif T.I., Elnazir B. Education and Practice Approach to a Child with Recurrent Pneumonia // *Sudan J Pediatr*. – 2015. – Vol. 15, №2. – P. 71-77.
- 148 Dang T.T. et al. Rates and risk factors for recurrent pneumonia in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Population-based prospective cohort study with 5 years of follow-up // *Clin Infect Dis*. – 2014. – Vol. 59, №1. – P. 74-80.
- 149 Zhang Y. et al. Risk factors for chronic and recurrent otitis media—a meta-analysis // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, №1. – P. e86397-1-e86397-9.
- 150 Park S.Y. et al. Clinicians' management of children and adolescents with acute pharyngitis // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117, №6. – P. 1871-1878.
- 151 Weinberger M., Fischer A. Differential diagnosis of chronic cough in children // *Allergy Asthma Proc*. – 2014. – Vol. 35, №2. – P. 95-103.
- 152 Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, №8. – P. 727-733.
- 153 Jiatong S., Wenjun L. Epidemiological characteristics and prevention and control measures of Corona Virus Disease 2019 in children // *J Trop Med*. – 2020. – Vol. 20, №2. – P. 153-156.
- 154 Dong Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, №6. – P. 1-12.
- 155 Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet Elsevier Ltd*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 507-513.
- 156 Zhamankulov A., Rozenson R., Morenko M. COVID-19 and recurrent respiratory infections in children of Kazakhstan // *Russ Open Med J*. – 2021. – Vol. 10, №1. – P. 1-6.
- 157 Маукаева С.Б. и др. COVID-19 в Казахстане: эпидемиология и клиника // *Наука и Здравоохранение*. – 2020. – Т. 22, №3. – С. 17-21.
- 158 Maier H.J., Bickerton E., Britton P. Coronaviruses: Methods and protocols // *Coronaviruses Methods Protoc*. – 2015. – Vol. 1282, №1. – P. 1-282.
- 159 Zhou P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, №7798. – P. 270-273.
- 160 Andersen K.G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26, №4. – P. 450-452.
- 161 Zhang H. et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 Receptor in the Human Airway Epithelium // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202, №2. – P. 219-229.
- 162 Li G. et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19 // *J Autoimmun Elsevier*. – 2020. – Vol. 112, №9. – P. 102463-1-102463-8.

- 163 Xu H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa // *Int J Oral Sci Springer US*. – 2020. – Vol. 12, №1. – P. 1-5.
- 164 Ni W. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24, №1. – P. 1-10.
- 165 Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 383, №2. – P. 187-190.
- 166 Fei J. et al. Reduction of lymphocyte count at early stage elevates severity and death risk of COVID-19 patients: a hospital-based case-cohort study // *Arch Med Sci*. – 2020. – Vol. 16. – P. 1-11.
- 167 Liu Q. et al. Pathological changes in the lungs and lymphatic organs of 12 COVID-19 autopsy cases // *Natl Sci Rev*. – 2020. – Vol. 7, №12. – P. 1868-1878.
- 168 Tabary M. et al. Pathologic features of COVID-19: A concise review // *Pathol Res Pract*. – 2020. – Vol. 216, №9. – P. 153097-1-153097-7.
- 169 Peters M.C. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma: Relationship to demographic features and corticosteroids // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 202, №1. – P. 83-90.
- 170 Young B.E. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, №15. – P. 1488-1494.
- 171 Fan B.E. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection: a reply // *Am J Hematol*. – 2020. – Vol. 95, №6. – P. E131-E134.
- 172 Bhatraju P.K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series // *N Engl J of Med*. – 2020. – Vol. 382, №21. – P. 2012-2022.
- 173 Wynants L. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – P. m1328-1-m1328-11.
- 174 Yan L. et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan // <https://www.medrxiv.org/content.02.04.2021>.
- 175 Zhou Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients // *Natl Sci Rev*. – 2020. – Vol. 7, №6. – P. 998-1002.
- 176 Dong Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 145, №6. – P. e20200702-1-e20200702-12.
- 177 Fu L. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80, №6. – P. 656-665.
- 178 Zimmermann P., Curtis N. COVID-19 in Children, Pregnancy and Neonates: A Review of Epidemiologic and Clinical Features // *Pediatr Infect Dis J*. – 2020. – Vol. 39, №6. – P. 469-477.

- 179 Bhuiyan M. U. et al. Epidemiology of COVID-19 infection in young children under five years: A systematic review and meta-analysis // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39, №4. – P. 667-677.
- 180 Li J. et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes // *J Med Virol*. – 2021. – Vol. 93, №3. – P. 1449-1458.
- 181 Lu X. et al. SARS-CoV-2 infection in children // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, №17. – P. 1663-1665.
- 182 Yang W. et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China // *J Infect*. – 2020. – Vol. 80, №4. – P. 388-393.
- 183 Simon A.K., Hollander G.A., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // *Proc R Soc B Biol Sci*. – 2015. – Vol. 282, №1821. – P. 20143085-1-20143085-15.
- 184 Nickbakhsh S. et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2019. – Vol. 116, №52. – P. 27142-27150.
- 185 Liu Y. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // *Lancet Infect Dis Elsevier Ltd*. – 2020. – Vol. 20, №6. – P. 656-657.
- 186 Bourgonje A.R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J Pathol*. – 2020. – Vol. 251, №3. – P. 228-248.
- 187 South A.M., Brady T.M., Flynn J.T. ACE2, COVID-19, and ACE inhibitor and ARB use during the pandemic: the pediatric perspective // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, №1. – P. 16-22.
- 188 Lee P.I. et al. Are children less susceptible to COVID-19? // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2020. – Vol. 53, №3. – P. 371-372.
- 189 Kam K. et al. A well infant with coronavirus disease 2019 with high viral load // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 71, №15. – P. 847-849.
- 190 Fainardi V. et al. Long COVID in Children and Adolescents // *Life*. – 2022. – Vol. 12, №2. – P. 285-1-285-12.
- 191 Buonsenso D. et al. Clinical characteristics, activity levels and mental health problems in children with long coronavirus disease: a survey of 510 children // *Future Microbiol*. – 2022. – Vol. 17, № 8. – P. 577-588.
- 192 Barro R.J., Ursúa J.F., Weng, J. the Coronavirus and the Great Influenza Pandemic: work. pap. – Cambridge, 2020. – №26866. – 27 p.
- 193 Da Costa V.G., Moreli M.L., Saivish M.V. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century // *Arch Virol*. – 2020. – Vol. 165, №7. – P. 1517-1526.
- 194 Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, №8. – P. 727-733.
- 195 Kadambari S. et al. Decrease in infection-related hospital admissions during COVID-19: why are parents avoiding the doctor? // *Pediatr Infect Dis J*. – 2020. – Vol. 39, №11. – P. e385-e386.

- 196 Vásquez-Hoyos P. et al. Reduced PICU respiratory admissions during COVID-19 // *Archives Dis. Child.* – 2020. – Vol. 106. – P. 808-811.
- 197 Wong N.S., Leung C.C., Lee S.S. Abrupt subsidence of seasonal influenza after COVID-19 outbreak, Hong Kong, China // *Emerg Infect Dis.* – 2020. – Vol. 26, №11. – P. 2753-2755.
- 198 Castro-Rodriguez J.A., Forno E. Asthma and COVID-19 in children: A systematic review and call for data // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, №9. – P. 2412-2418.
- 199 Du H. et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 76, №2. – P. 510-532.
- 200 Boechat J.L. et al. COVID-19 and pediatric asthma: Clinical and management challenges // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18, №3. – P. 1093-1-1093-21.
- 201 Kimura H. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146, №1. – P. 80-88.
- 202 Skevaki C. et al. Asthma-associated risk for COVID-19 development // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146, №6. – P. 1295-1301.
- 203 Du H. et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76, №2. – P. 510-532.
- 204 Rabha A.C. et al. Clinical manifestations of children and adolescents with covid-19: report of the first 115 cases from sabará hospital infantil // *Rev Paul Pediatr.* – 2020. – Vol. 39. – P. e2020305-1-e2020305-6.
- 205 Chao J.Y. et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City // *J Pediatr Elsevier Inc.* – 2020. – Vol. 223. – P. 14-19.
- 206 Brough H.A. et al. Managing childhood allergies and immunodeficiencies during respiratory virus epidemics–The 2020 COVID-19 pandemic: A statement from the EAACI-section on pediatrics // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31, №5. – P. 442-448.
- 207 Gray D.M., Davies M-A. et al. COVID-19 and Pediatric Lung Disease: A South African Tertiary Center Experience // *Front Pediatr.* – 2021. – Vol. 8. – P. 614076-1-614076-11.
- 208 Rosewich M. et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans // *Cytokine.* – 2015. – Vol. 73, №1. – P. 156-162.
- 209 Oualha M. et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children // *Arch Pédiatrie.* – 2020. – Vol. 27, №5. – P. 235-238.
- 210 Göttinger F. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2020. – Vol. 4, №9. – P. 653-661.
- 211 Bousfiha A. et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies // *J Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 38, №1. – P. 129-143.

212 Ahanchian H. et al. COVID-19 in a Child with Primary Specific Antibody Deficiency // <https://assets.researchsquare.com/files/rs.15.06.2021>.

213 Minotti C. et al. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, №1. – P. e61-e66.

214 Gao Y. et al. Impacts of immunosuppression and immunodeficiency on COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *J Infect.* – 2020. – Vol. 81, №2. – P. e93-e95.

215 Shaker M.S. et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8, №5. – P. 1477-1488.

216 Петров Р.В., Сепиашвили Р.И. Проблемы реабилитации иммунной системы // *Аллергология и иммунология.* – 2015. – Т. 16, №1. – С. 40-42.

217 Третьякевич З.Н. Лечение и реабилитация детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями // *Современные тенденции развития науки и технологий.* – 2017. – №4. – С. 83-86.

218 Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации // *Аллергология и иммунология.* – 2016. – Т. 17, №3. – С. 165-175.

219 Pecora F., persico F., Argentiero A. et al. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, №10. – P. 3198-1-3198-35.

220 Esposito S., Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood // *BMC Infect Dis.* – 2015. – Vol. 15. – P. 487-1-487-16.

221 Jiang X. et al. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, №2. – P. e56945-1-e56945-9.

222 Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, №1. – P. 236-1-236-27.

223 Xiao L. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: A systematic review of randomised controlled trials // *Br J Nutr.* – 2015. – Vol. 114, №7. – P. 1026-1034.

224 Wang Y. et al. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, №31. – P. e4509-1-e4509-11.

225 Carta S., Silvestri M., Rossi G. A. Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF- κ B cytoplasmatic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression // *Ital J Pediatr.* – 2013. – Vol. 39. – P. 29-1-29-9.

226 Puggioni F. et al. Immunostimulants in respiratory diseases: focus on Pidotimod // *Multidiscip Respir Med.* – 2019. – Vol. 14. – P. 31-1-31-15.

227 Zhao N. et al. Pidotimod: a review of its pharmacological features and clinical effectiveness in respiratory tract infections // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2019. – Vol. 17, №10. – P. 803-818.

228 Niu H. et al. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials// *Int Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 67. – P. 35-45.

229 Licari A. et al. Pidotimod may prevent recurrent respiratory infections in children // *Minerva Pediatr.* – 2014. – Vol. 66, №5. – P. 363-367.

230 Esposito S. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 18, №3. – P. 198-209.

231 Dang A.T., Pasquali C., Ludigs K. et al. OM-85 is an immunomodulator of interferon- β production and inflammasome activity // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 43844-1-43844-10.

232 Koatz A.M. et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and COPD and recurrent respiratory infections // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, №4. – P. 687-697.

233 Esposito S. et al. Prevention of New Respiratory Episodes in Children with Recurrent Respiratory Infections: An Expert Consensus Statement // *Microorganisms.* – 2020. – Vol. 8, №11. – P. 1810-1-1810-19.

234 Razi C.H. et al. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // *J Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126, №4. – P. 763-769.

235 Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // *World J Pediatr.* – 2010. – Vol. 6, №1. – P. 5-12.

236 Herberhold S. et al. Delivery with polycations extends the immunostimulant Ribomunyl® into a potent antiviral Toll-like receptor 7/8 agonist // *Antivir Ther.* – 2011. – Vol. 16, №5. – P. 751-758.

237 Del-Rio-Navarro B.E. et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // *Evidence-Based Child Heal.* – 2012. – Vol. 7, №2. – P. 629-717.

238 Tricarico D. et al. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate // *Arzneimittelforschung.* – 2004. – Vol. 54, №1. – P. 57-63.

239 Jesenak M., Urbancikova I., Banovcin P. Respiratory tract infections and the role of biologically active polysaccharides in their management and prevention // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, №7. – P. 779-1-779-10.

240 Jacob J., Pescatore A. J. Glucans and the poultry immune system // *Am J Immunol.* – 2017. – Vol. 13, №1. – C. 45-49.

241 Grau J.S., Sirvent L.P. et al. Beta-glucans from *Pleurotus ostreatus* for prevention of recurrent respiratory tract infections // *Acta Pediatr Esp.* – 2015. – Vol. 73. – P. 186-193.

242 Auinger A., Riede L. et al. Yeast (1, 3)-(1, 6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects // *Eur J Nutr.* – 2013. – Vol. 52, №8. – P. 1913-1918.

243 Jesenak M. et al. Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections // *Int Immunopharmacol.* – 2013. – Vol. 15, №2. – P. 395-399.

244 Hill C. et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 11, №8. – P. 506-514.

245 Carding S. et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease // *Microb Ecol Health Dis.* – 2015. – Vol. 26, №1. – P. 26191-1-26191-13.

246 Esposito S., Principi N. Impact of nasopharyngeal microbiota on the development of respiratory tract diseases // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2018. – Vol. 37, №1. – P. 1-7.

247 Sharma A. et al. The future of microbiome-based therapeutics in clinical applications // *Clin Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 107, №1. – P. 123-128.

248 Горелов А.В. и др. Пробиотики в комплексной профилактике респираторных инфекций // *Вопросы практической педиатрии.* – 2014. – Т. 9, №5. – С. 77-83.

249 Li K.L. et al. Alterations of intestinal flora and the effects of probiotics in children with recurrent respiratory tract infection // *World J Pediatr.* – 2019. – Vol. 15, №3. – P. 255-261.

250 Cárdenas N. et al. Prevention of recurrent acute otitis media in children through the use of *Lactobacillus salivarius* PS7, a target-specific probiotic strain // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11, №2. – P. 376-1-376-14.

251 Scott A.M. et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – №6. – P. CD012941-1-Cd012941-34.

252 Hao Q., Dong B.R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – №9. – P. CD006895-1-CD006895-58.

253 Hao Q., Dong B. R., Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – №2. – P. CD006895-1-CD006895-61.

254 Hemilä H., Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 2013, №1. – P. CD000980-1-CD000980-43.

255 Roth D.E. et al. Acute lower respiratory infections in childhood: Opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions // *WHO Bull.* – 2008. – Vol. 86. – P. 356-364.

256 Olliver M. et al. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to *Streptococcus pneumoniae* // *J Infect Dis.* – 2013. – Vol. 208, №9. – P. 1474-1481.

- 257 Greiller C.L., Martineau A.R. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D // *Nutrients*. – 2015. – Vol. 7, №6. – P. 4240-4270.
- 258 Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D // *Nat Rev Endocrinol*. – 2011. – Vol. 7, №6. – P. 337-345.
- 259 Marchisio P. et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children // *Pediatr Infect Dis J*. – 2013. – Vol. 32, №10. – P. 1055-1060.
- 260 Charan J. et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // *J Pharmacol Pharmacother*. – 2012. – Vol. 3, №4. – P. 300-303.
- 261 Mao S., Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Scan J Infect Dis*. – 2013. – Vol. 45, №9. – P. 696-702.
- 262 Vuichard Gysin D. et al. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PloS One*. – 2016. – Vol. 11, №9. – P. e0162996-1-e0162996-11.
- 263 Martineau A.R. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis // *Health Technol Assess*. – 2019. – Vol. 23, №2. – P. 1-44.
- 264 Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): пос. для врачей. – М., 2020. – 113 с.
- 265 Mo P. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/05.08.2021.
- 266 Lu S. et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis // *Ann Transl Med*. – 2020. – Vol. 8, №10. – P. 1-28.
- 267 Shang L. et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10225. – P. 683-684.
- 268 Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // *Иммунология*. – 2020. – Т. 41, №1. – С. 83-91.
- 269 Cao C., Wang J. et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: A meta-analysis // *Int J Clin Pract*. – 2021. – Vol. 75, №5. – P. e13981-1-e13981-8.
- 270 Yin J. et al. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // *Int Immunopharmacol*. – 2018. – Vol. 54, №1 – P. 198-209.
- 271 Kazemi A. et al. Association of Vitamin D Status with SARS-CoV-2 Infection or COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-analysis // *Adv Nutr*. – 2021. – Vol. 12, №5. – P. 1636-1658.
- 272 Bayramoğlu E. et al. The association between vitamin D levels and the clinical severity and inflammation markers in pediatric COVID-19 patients: single-

center experience from a pandemic hospital // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180, №8. – P. 2699-2705.

273 Zisi D., Challa A., Makis A. The association between vitamin D status and infectious diseases of the respiratory system in infancy and childhood // *Hormones.* – 2019. – Vol. 18, №4. – P. 353-363.

274 Dancer R.C.A. et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS) // *Thorax.* – 2015. – Vol. 70, №7. – P. 617-624.

275 McCartney D.M., Byrne D.G. Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against Covid-19 // *Ir Med J.* – 2020. – Vol. 113, №4. – P. 58-1-58-4.

276 Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020, №360-VI // <https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>. 27.08.2021.

277 Lake J.G. et al. Pathogen distribution and antimicrobial resistance among pediatric healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2011–2014 // *Infection control & Hospital epidemiology.* – 2018. – Vol. 39, №1. – P. 1-11.

278 Cherayil B.J. Iron and immunity: Immunological consequences of iron deficiency and overload // *Arch Immunol Ther Exp.* – 2010. – Vol. 58, №6. – P. 407-415.

279 De Souza T.H. et al. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review // *Pediatr Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, №8. – P. 1892-1899.

280 Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2021. – №9(111), ч. 2. – С. 35-39.

281 Zhang W. et al. Erythrocyte Sedimentation Rate in COVID-19 Infections // <https://www.medrxiv.org/content>. 27.08.2021.

282 Lisciandro J.G. et al. Neonatal immune function and inflammatory illness in later life: lessons to be learned from the developing world // *Clin Exp Allergy.* – 2010. – Vol. 40, №12. – P. 1719-1731.

283 Tregoning J.S. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin Microbiol Rev.* – 2010. – Vol. 23, №1. – P. 74-98.

284 Rao K.R., Gandhi S.S., Kokiwar P.R. Clinical study of recurrent respiratory tract illness among pediatric patients // *Int J Contempor Pediatr.* – 2016. – Vol. 3, №1. – P. 210-213.

285 Ozkan H. et al. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2005. – Vol. 15, №1. – P. 69-74.

286 De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // *Multidiscip Respir Med.* – 2013. – Vol. 8, №1. – P. 33-1-33-9.

287 Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients // *Drugs.* – 1997. – Vol. 54, №1. – P. 1-4.

288 Dellepiane R.M. et al. Atopy in preschool Italian children with recurrent respiratory infections // *Pediatr Med Chir.* – 2009. – Vol. 31, № 4. – P. 161-164.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

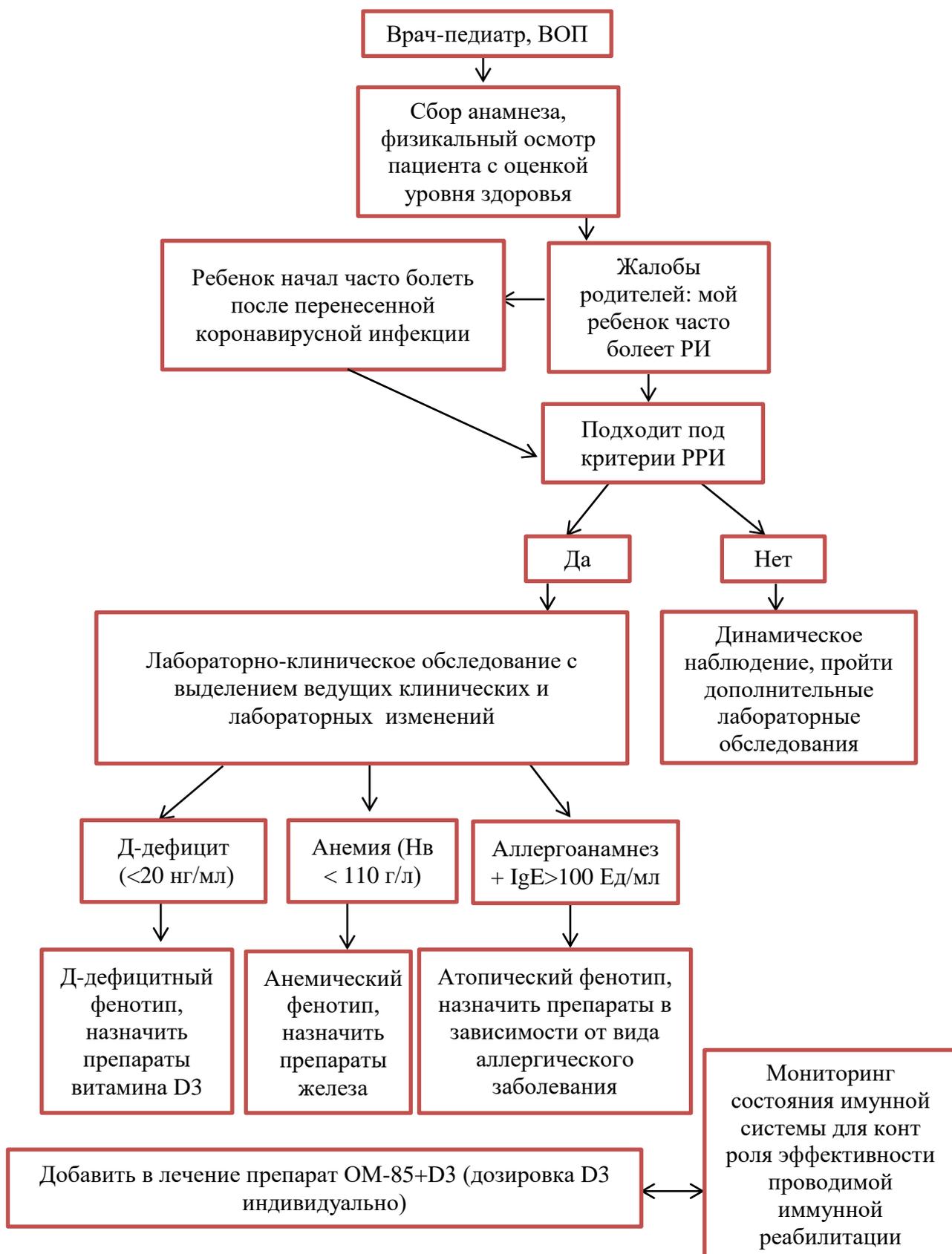


Рисунок А.1 – Алгоритм диагностики выявления групп риска детей с рецидивирующими респираторными инфекциями с последующей иммунной реабилитацией

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ
№ 20946 от «18» октября 2021 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
ЖАМАНКУЛОВ АЛИЛ АБУСАЛПМОВИЧ

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **«Повышение эффективности компьютерной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями»**

Дата создания объекта: **15.09.2021**





Копия свидетельства по адресу: <http://www.kazpatent.kz> или по почте: «Авторские права» филиалом в г. Алматы, ул. Токтогулы, 103, г. Алматы, Казахстан.

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz) в разделе «Авторские права» по адресу: <http://www.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е. К.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акты внедрения научно-исследовательской работы



Акт №1 от 01.12.2021г.

Внедрение результатов научно-исследовательской работы
В лечебно-оздоровительный центр «Умит»

Наименование предложения: Алгоритм диагностики и повышения эффективности иммунной реабилитации детей в зависимости от коронавирусной инфекции

Работа включена из диссертации: Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Форма внедрения: внедрение алгоритма диагностики и иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, дает патогенетическое обоснование применения комбинированной иммунной терапии для снижения кратности респираторных инфекций, а также обоснование для рассмотрения применения данной схемы для восстановления иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции у детей

Эффективность внедрения: лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Сроки внедрения: 2021-2022 гг.

Председатель комиссии:

Члены ответственные за внедрение:

Исполнитель:



Аширматова И.Б.

Розенсон Р.И.

Жаманкулов А.А.

ТОО МДЦ «СЕМЬЯ»
г. Астана, пер. Культобе, 11
ЖК "Эверест"
тел: 8 (7172) 54-40-40

Акт №2 от 06.12.2021г.

Внедрение результатов научно-исследовательской работы

В медицинский лечебно-диагностический центр «Семья»

Наименование предложения: Алгоритм диагностики и повышения эффективности иммунной реабилитации детей после перенесенной коронавирусной инфекции

Работа включена из диссертации: Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Форма внедрения: внедрение алгоритма диагностики и иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, дает патогенетическое обоснование применения комбинированной иммунной терапии для снижения кратности респираторных инфекций, а также обоснование для рассмотрения применения данной схемы для восстановления иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции у детей

Эффективность внедрения: лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Сроки внедрения: 2021-2022 гг.

Председатель комиссии:

Имишева О.А.

Члены ответственные за внедрение:

Розенсон Р.И.

Исполнитель:

Жаманкулов А.А.



Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің
"№ 8 қалалық емхана"
шаруашылық жүргізу
құқығындағы мемлекеттік
коммуналдық кәсіпорны
А. Сембинов көшесі 4/1

Акт № 3 от 02.02.2022г.

Внедрение результатов научно-исследовательской работы

В ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №8»

Наименование предложения: Алгоритм диагностики и повышения эффективности иммунной реабилитации детей после перенесенной коронавирусной инфекции

Работа включена из диссертации: Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

Форма внедрения: внедрение алгоритма диагностики и иммунной реабилитации детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, дает патогенетическое обоснование применения комбинированной иммунной терапии для снижения кратности респираторных инфекций, а также обоснование для рассмотрения применения данной схемы для восстановления иммунной системы после перенесенной коронавирусной инфекции у детей

Эффективность внедрения: лечебно-диагностическая, профилактическая

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: нет

Срок внедрения: 2022 г.

Председатель комиссии:

Члены ответственные за внедрение:

Исполнитель:



Куанбаева Л.Т.

Розенсон Р.И.

Жаманкулов А.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Информированное согласие на участие в исследовании

Ф.И.О. родителя (законного представителя) _____

Отношение к пациенту _____

Исследовательский центр: *НАО «Медицинский университет Астана» кафедра детских болезней с курсом аллергологии, гематологии и эндокринологии.*

Консультанты: *Розенсон Р.И., Моренко М.А.*

Врач исследователь: *Жаманкулов А.А.*

Название исследования: *«Повышение эффективности иммунной реабилитации у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями».*

Информация для участника исследования

Мы приглашаем Вас к участию в научном исследовании, проводимому в: *НАО «Медицинский университет Астаны» кафедра детских болезней с курсом аллергологии, гематологии и эндокринологии*

В рамках исследования вам будет предложено сдать анализ общий анализ крови, определение уровня витамина D (25-ОН ДЗ), биохимические показатели крови, иммуноглобулин Е (общий, специфический), расширенный иммунный статус и дополнительные инструментальные исследования (по показаниям). После обследования будет подбираться индивидуальная терапия для повышения иммунного статуса по международным рекомендациям и в соответствии с протоколами Республики Казахстан с доказательной базой. Для комбинированной терапии будут использоваться сочетания препаратов ОМ-85 и водного раствора витамина ДЗ, для монотерапии только водный раствор витамина ДЗ. Данные препараты прошли регистрацию на территории Казахстана и признаны эффективными и безопасными для применения у детей.

Мы хотим, чтобы Вы знали, что:

Участие в этом исследовании является добровольным.

Вы можете отказаться от участия в исследовании или выйти из него в любое время. В любом случае вам не будет отказано в том, на что Вы имеете право, не будучи участником исследования.

У некоторых людей могут быть личные, религиозные или другие взгляды, которые затрудняют участие в исследовании. Если у Вас есть такие взгляды, пожалуйста, обсудите их со своим врачом или другими специалистами до того, как согласиться на участие.

Прежде чем Вы дадите согласие на участие в исследовании, не спеша, обсудите всё с любым сотрудником данной клиники или со своими друзьями, родственниками, лечащим врачом или другими специалистами.

Согласно Кодексу Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» информирован(-а) о состоянии здоровья ребенка и даю

добровольное согласие на:

— проведение научно-исследовательской работы, консультативно-диагностических мероприятий, проводимых врачом-исследователем или лечащим врачом, для установления диагноза и подбора терапии;

– Я даю добровольное согласие на участие в научном исследовательском проекте.

Ни при каких обстоятельствах *мне не должны выполняться* следующие диагностические и лечебные манипуляции/процедуры: _____

(укажите манипуляции, если по каким-либо причинам Вы против их выполнения или Вам нельзя их выполнять)

Мне в доступной форме разъяснены альтернативные методы обследования и лечения, а также возможные последствия моего отказа от обследования и лечения.

Я могу отказаться от обследования и лечения в любой момент, даже после подписания информированного согласия, при определенных обстоятельствах (*указать* _____).

Я понимаю, что нарушение врачебных рекомендаций, а также сокрытие информации о состоянии здоровья моего ребенка может привести к местным и/или общим осложнениям и др.

Условия оплаты/возможные расходы

Вы уведомлены о том, что дополнительные услуги сверх гарантированного объема медицинской помощи государством предоставляются за счет собственных средств, добровольного страхования или иных незапрещенных источников.

Предсказуемые риски и неудобства

У ребенка может быть негативная реакция на забор крови связанный с болевыми ощущениями.

Конфиденциальность

Информация о Вашем участии в исследовании является конфиденциальной. Мы гарантируем, что Ваше имя не будет указано при публикации результатов исследования. Информация, полученная в результате этого исследования (материалы исследования), считается конфиденциальной и будет храниться в надлежащих условиях. Все паспортные данные пациента будут обезличены и доступны только для исследователя. Для статистической обработки будут использоваться такие параметры как пол, возраст, лабораторно-инструментальные и клинические показатели.

Завершение участия

Вы можете прекратить участие в исследовании в любое время без каких-либо отрицательных последствий для вас или вашего ребенка. Отказ от участия не отразится никоим образом на отношениях к Вам или вашему ребенку, вашего врача и медицинских работников, и Вам не будет отказано в медицинских услугах, на которые вы или ваш ребенок имеете право.

Так же, решение о прекращении участия в исследовании вашего ребенка

может принять врач если возникнут обстоятельства, которые могут принести вашему ребёнку вред (аллергические реакции, выраженная негативная реакция ребенка).

Контактные данные:

Если у Вас возникают проблемы или вопросы, касающиеся данного исследования, обратитесь к вашему врачу-куратору:

Жаманкулов Адил Абусалимович, тел.: 87011244548

Разрешение родителей или законного представителя участника исследования

1. Я прочёл (-а) описание данного исследования.
2. Мне была предоставлена возможность, обсудить его и задать вопросы.
3. Настоящим я выражаю своё разрешение на то, чтобы мой ребёнок участвовал в этом исследовании.
4. Информацию о состоянии моего ребенка, результатах обследования и лечения я *разрешаю сообщать следующим лицам:*

ФИО лица, которому разрешено сообщать о ходе исследования	Родство/отношение	Контактный телефон

5. Сведения обо мне (моем ребенке) могут быть использованы в целях проведения статистического анализа и научных исследований, и должны быть конфиденциальными (обезличены).

Ф.И.О. и подпись представителя _____

Дата: _____

Ф.И.О. и подпись исследователя _____

Дата _____