

Перспективы применения побегов курильского чая кустарникового в реабилитации пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями

А.В. Требухов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>, avtmed@mail.ru

М.В. Горячева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>, goryachevamarina@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, д. 40

² Детская городская поликлиника № 5; 656037, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Чеглецова, д. 19

Резюме

Введение. Часто и длительно болеющие (ЧДБ) дети – актуальная проблема педиатрии. Представляет интерес рассмотреть возможность реабилитации ЧДБ детей с использованием местных природных ресурсов региона.

Цель. Изучить клинико-иммунологические показатели детей – жителей Алтайского края, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, и влияние на указанные показатели фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosus*, применяемого в комплексной терапии и реабилитации ЧДБ детей.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 49 детей в возрасте от 3,5 до 7 лет обоего пола, состоящих в диспансерной группе ЧДБ детей. В ходе исследования проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации, а также комплексное клинико-лабораторное, микробиологическое и паразитологическое обследование, определение иммунного статуса. В проспективном когортном исследовании оценивалось влияние применения фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosus* на клинико-иммунологические показатели ЧДБ детей, в составе комплексной терапии препаратами лизатов бактерий и индукторов эндогенного интерферона.

Результаты. В возрастно-половой структуре ЧДБ детей преобладают дети дошкольного возраста (до 70%), преимущественно мужского пола (53%), имеющие отягощенный анамнез (31%). Частые эпизоды респираторных заболеваний не являются следствием иммунной недостаточности и развиваются на фоне ассоциированной, персистирующей вирусно-бактериальной инфекции, протекающей на фоне транзиторной функциональной нестабильности иммунной системы. Проведенный количественный анализ иммунограмм показал достоверную иммунокорректирующую роль экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosus* в сравнении с исходными показателями.

Выводы. Проведенное клинико-иммунологическое исследование не выявило достоверных клинически значимых нарушений иммунитета у ЧДБ детей – жителей Алтайского края. Вместе с тем применение экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosus* оказывает достоверное иммунокорректирующее действие на показатели иммунной системы и может рассматриваться как важный компонент в составе комплексной реабилитации у ЧДБ детей с возраста 3,5 года.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, иммунный статус, факторы риска, микробная флора слизистых оболочек носоглотки, курильский чай, *Pentaphylloides fruticosus*

Благодарности. Работа выполнена в рамках гранта на проведение научных исследований по изучению природных лечебных ресурсов региона и разработке методик их применения и сохранения, выявлению перспективных территорий для развития санаторно-курортной отрасли в Алтайском крае (регистрационный номер темы в системе ЕГИСУ НИОКТР 123062100038-8). Авторы выражают благодарность коллективу КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 5, г. Барнаул» за помощь в написании статьи.

Для цитирования: Требухов АВ, Горячева МВ. Перспективы применения побегов курильского чая кустарникового в реабилитации пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Медицинский совет.* 2023;17(23):358–368. <https://doi.org/10.21518/ms2023-452>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prospects for the application of kuril tea shoots in rehabilitating patients with frequently and long-term respiratory virus diseases

Andrey V. Trebukhov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0538-8783>, avtmed@mail.ru

Marina V. Goryacheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7139-5332>, goryachevamarina@mail.ru

¹ Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia

² Children's city polyclinic No. 5; 19, Chegletsova St., Barnaul, 656037, Russia

Abstract

Introduction. Frequently and long-term ill children are an urgent problem in pediatrics. It is of interest to take into account the possibility of rehabilitation of frequently and long-term ill children using the natural resources of the region.

Objective. To study the clinical and immunological parameters of children - residents of the Altai Territory, who are often prone to acute respiratory diseases, and the effect on these indicators of herbal tea from the shoots of *Pentaphylloides fruticosa*, used in complex therapy and rehabilitation of frequently and long-term ill children.

Materials and methods. The study involved 49 children aged 3.5 to 7 years of both sexes, who are in the dispensary group of frequently and long-term ill children. During the study, a retrospective analysis of primary medical documentation was carried out, as well as a comprehensive clinical and laboratory, microbiological and parasitological examination, and determination of the immune status. In a prospective cohort study, the effect of the use of herbal tea from the shoots of *Pentaphylloides fruticosa* on the clinical and immunological parameters of frequently and long-term ill children was evaluated as part of complex therapy with bacterial lysates and endogenous interferon inducers.

Results. The age-sex structure of frequently and long-term ill children is dominated by children of preschool age (up to 70%), mostly males (53%), who have a burdened anamnesis (31%). Frequent episodes of respiratory diseases are not a consequence of immune deficiency and develop against the background of an associated, persistent viral and bacterial infection that occurs against the background of transient functional instability of the immune system. The quantitative analysis of immunograms showed a significant immunocorrective role of *Pentaphylloides fruticosa* extraction preparations in comparison with baseline values.

Conclusions. The conducted clinical and immunological study did not reveal any significant clinically significant disorders of the immune system in frequently and long-term ill children - residents of the Altai Territory. At the same time, the use of extractive preparations of *Pentaphylloides fruticosa* has a significant immunocorrective effect on the parameters of the immune system and can be considered as an important component in the complex rehabilitation of frequently and long-term ill children from the age of 3.5 years.

Keywords: frequently and long-term ill children, immune status, risk factors, microbial flora of the mucous membranes of the nasopharynx, Kuril tea, *Pentaphylloides fruticosa*

Acknowledgment. The work was carried out within the framework of a grant for conducting scientific research on the study of the natural healing resources of the region and the development of methods for their use and conservation, the identification of promising areas for the development of the sanatorium and resort industry in the Altai Territory (R&D public accounting No. 123062100038-8). The authors express their gratitude to the staff of the Children's City Polyclinic No. 5 of Barnaul city for help in writing the article.

For citation: Trebukhov AV, Goryacheva MV. Prospects for the application of kuril tea shoots in rehabilitating patients with frequently and long-term respiratory virus diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):358–368. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-452>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной темой в педиатрии остается проблема часто и длительно болеющих детей (ЧДБ). ЧДБ – это особая группа детей, заболеваемость которых острыми респираторными инфекциями вирусного и/или бактериального происхождения выше, чем у их сверстников [1, 2]. Согласно определению ВОЗ, к ЧДБ относят пациентов, которые перенесли от 6 до 12–15 эпизодов ОРЗ (ОРВИ) за год. В.Ю. Альбицкий и А.А. Баранов в 1986 г. предложили характеристику ЧДБ детей по количеству эпизодов перенесенного ОРЗ [3]. Для детей до 1-го года – это 4 и более эпизодов ОРЗ в год; для детей до 3 лет – 6 и более эпизодов заболеваний в год; для 4–5 лет – 5 и более эпизодов ОРЗ в год, а для детей старше 5 лет – соответственно 4 и более эпизодов ОРЗ за год.

В литературе для детей старше 3 лет в качестве критерия для включения в группу ЧДБ предложено использовать инфекционный индекс (ИИ):

$$\text{ИИ} = \frac{\sum_j \text{случаев заболевания ОРЗ за год}}{\text{Возраст ребенка в годах}}$$

В норме ИИ составляет 0,2–0,3 ед, а в случае детей из группы ЧДБ он равен 1,1–3,5 [1].

Следует отметить, что рецидивирующие инфекции дыхательных путей являются одной из наиболее частых причин обращений к педиатрам, аллергологам-иммунологам и лор-врачам, кроме того, являются причиной госпитализаций в стационары. Проблема заболеваемости ЧДБ детей приобретает чрезвычайно значимый характер, и прежде всего в осенне-зимний период, когда дети начинают активно посещать детские дошкольные учреждения (ДДУ), а у школьников возрастают учебные нагрузки, связанные с «вработыванием» после относительно долгих летних каникул, или наоборот, с завершением учебного года. Утомление, нарушение режима дня, увеличение количества плотных контактов в закрытых коллективах (особенно в ДДУ) и сезонное повышение заболеваемости ОРЗ/ОРВИ способствуют тому, что дети начинают чаще болеть острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [2]. Необходимо отметить, что актуальность данной проблемы связана не только с ее исключительно медицинскими аспектами, но и общественными, так называемыми «социально-психологическими» и даже экономическими проблемами. Связано это с тем, что члены семьи, осуществляющие уход за больным ребенком (как показывает практика, это не только матери, но и отцы, реже другие члены семьи), вынуждены в этом

случае длительное время находиться на больничном, что приводит к вынужденной безработице и, как следствие, к нарастающей социальной, психологической и материальной неудовлетворенности, повышению конфликтности в семье и обществе [3–5]. Так, по данным Г.С. Аvezова, М.Л. Бабаян и соавт., «в ясельных и младших группах детских дошкольных учреждений доля ЧДБ детей может превышать 50%» [1, 2], тогда как среди школьников эта доля составляет примерно 10%, постепенно снижаясь до 3–5% в старших классах [3, 4].

Частые простудные заболевания ребенка представляют собой результат действия комплекса факторов как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Здесь имеет место как запаздывание развития систем организма (прежде всего иммунной), так и анатомо-физиологические особенности респираторного тракта у детей (строение бронхов, особенности сурфактантной системы, системы мукоцилиарного клиренса и др.). Как следует из литературных источников, частому развитию заболеваний у детей способствуют как индивидуальные психофизиологические факторы, включающие в себя нарушение адаптационных возможностей организма ребенка к нагрузкам (например, при выполнении школьной программы), так и разнообразные вегетативные дисфункции [4, 5]. Необходимо отметить и негативную роль воздействия неблагоприятных факторов перинатального периода (недоношенность, внутриутробные инфекции, гипотрофия, анемия, рахит), раннее искусственное вскармливание, перинатальную энцефалопатию. В настоящее время указывается и роль наследственных факторов в этом процессе. Так, например, в работе А.В. Казаковой в 2019 г. была показана роль полиморфизма генов провоспалительных цитокинов в группе с повышенным риском рецидивирующих респираторных заболеваний у детей [6]. Среди эндогенных факторов следует отметить и роль всевозможных атопий, часто встречающихся у ЧДБ, которые сопровождаются разнообразными иммунными нарушениями. Так, известно, что дети с респираторными аллергиями и аллергодерматозами чаще подвержены рецидивирующим респираторным инфекциям. В литературе обсуждается и роль дисбиозов слизистых, кожи, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы и иной локализации, роли MALT и BALT систем в этом процессе, указывая на имеющиеся в той или иной мере изменения иммунологической реактивности организма [4, 5, 7, 8]. Принято считать, что среди экзогенных факторов значительная роль отводится и так называемым социальным факторам, в том числе уровню санитарной культуры семьи (дефекты ухода за детьми; отсутствие закаливания; занятия физической культурой; нерациональное питание; нарушение режима дня; низкий уровень материального благополучия и социально-бытовых условий семьи; раннее начало посещения детьми ДДУ).

Экологические факторы также способны влиять на состояние иммунной системы ребенка. Например, инсоляция и роза ветров оказывают влияние на присутствие в воздухе аэрополлютантов, высокие концентрации которых также

способствуют развитию различных аллергозов, повышению заболеваемости ОРВИ у детей и как следствие увеличению числа часто и длительно болеющих детей.

С другой стороны, например, минеральный состав почв и воды в регионе также оказывает влияние на доступность минеральных веществ для организма. Так, дефицит цинка повышает чувствительность организма к инфекции, приводит к снижению уровней Т- и В-лимфоцитов и NK-клеток, способствует инволюции тимуса и развитию аутоиммунной патологии [2, 9]. Подобные закономерности известны для дефицита других минеральных веществ – так, дефицит железа способствует понижению напряженности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [8], а недостаток в почве и воде, например, марганца, фосфора и селена также оказывает иммуносупрессивное действие, как в контуре гуморального, так и клеточного иммунитета [10]. Таким образом, проблема часто болеющих детей приобретает и экологический, региональный характер.

Алтайский край отнесен к числу территорий риска по значимым индикаторным потерям здоровья, где отмечается высокий прирост заболеваемости как детского, так и взрослого населения [9]. Располагаясь на юге Западной Сибири, Алтай (равнинный и горный) имеет богатую флору, особый минеральный состав воды и почвы, формирующий до 12 уникальных видов геохимических провинций.

Несмотря на множество работ, посвященных тематике ЧДБ детей [1–4, 11–14], в литературе не много публикаций по клинко-иммунологическому обследованию ЧДБ, научно-обоснованным мероприятиям по профилактике и реабилитации данной группы детей в Алтайском крае.

В связи с вышеизложенным, представляет интерес изучение факторов риска и клинко-иммунологических особенностей детей группы ЧДБ, проживающих в Алтайском крае, с целью разработки на их основе рекомендаций по реабилитации детей с использованием местных природных ресурсов. В этой связи необходимо отметить, что на курортных территориях Алтайского края и Республики Алтай находят широкое применение в народной медицине лечебные отвары и чаи, получаемые из лекарственных растений региона. Одним из наиболее известных лекарственных растений Западной Сибири и в частности Алтайского края и Республики Алтай является лекарственное растение *Pentaphylloides fruticosa*, широко применяемое в местной народной медицине и известное как курильский чай. Его сборы широко представлены в аптеках и аптечных фитолавках курортов «Белокуриха», «Бирюзовая Катунь», «Чемал». В настоящее время в регионе готовые аптечные формы БАД в виде пакетированного курильского чая производятся рядом предприятий фармацевтического кластера Алтайского края. Особенность данной биологически активной добавки к пище заключается в ее комплексном воздействии на организм, в том числе – антиаллергическом и иммунокорректирующем действии [15–18], включая и детей. Рекомендуемый возраст для применения у детей данного БАД, согласно инструкции, – старше 3 лет, в дозировках и кратностью применения, зависимой от возраста.

Учитывая вышеизложенное, нами была поставлена **цель работы** – изучить клинико-иммунологические показатели детей – жителей Алтайского края, часто подверженных острым респираторным заболеваниям, и влияние на указанные показатели фиточая из побегов *Pentaphylloides fruticosa*, применяемого в комплексной терапии и реабилитации ЧДБ детей.

В задачи работы входило:

- 1) изучить пренатальные и постнатальные факторы риска у детей из группы ЧДБ;
- 2) определить характер микробной флоры слизистых оболочек носоглотки здоровых лиц и лиц, отнесенных к диспансерной группе ЧДБ, страдающих атопическими дерматозами, и оценить распространенность инфицированности бактериальной и вирусной инфекции в группе;
- 3) изучить особенности иммунного статуса детей – диспансерной группы ЧДБ в условиях вирусно-бактериальной инфекции;
- 4) изучить влияние препарата из побегов *Pentaphylloides fruticosa* (курильского чая) на состояние иммунного статуса лиц, отнесенных к группе ЧДБ, в условиях вирусно-бактериальной инфекции, ассоциированной с атопической патологией, а также характера и частоты заболеваемости в исследуемых группах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в период 2022–2023 гг. на базе КГБУЗ «Детская городская поликлиника № 5 г. Барнаула», а также КГБУЗ «Алтайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (филиал, г. Барнаул). Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации. Проведение научно-исследовательских работ одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России 03.10.2022 (протокол № 12).

Контингент обследуемых. В исследовании участвовали 49 детей в возрасте от 3,5 до 7 лет, обоего пола, страдавшие частыми и длительно протекавшими респираторными заболеваниями в течение длительного периода (от 6 мес. до 5 лет) и находящиеся на лечении и реабилитации у аллерголога-иммунолога. Все дети, участвующие в исследовании, состояли в группе диспансерного учета детской поликлиники по месту жительства как «часто и длительно болеющие» и посещали ДДУ или школу. Клиническими критериями включения в группу ЧДБ были зарегистрированные в первичной медицинской документации частые эпизоды простудных заболеваний (более 6 раз в год) по типу ОРВИ / ОРЗ. Характерными жалобами были: боль в горле периодического или постоянного характера, длительно затрудненное носовое дыхание (заложенность носа), ночной храп, першение в горле, длительное «подкашливание». Кроме того, при активном расспросе выявлялись жалобы на астению, потливость, периодический и (или) постоянный субфебрилитет, расстройство стула, лимфаденопатию. Критерии исключения из исследования: все дети, имеющие иные диагностированные соматические заболевания

и состоящие на «Д»-учете у профильных (узких) специалистов; нежелание родителей или законных представителей участвовать в наблюдении.

Нозологический спектр заболеваний, согласно медицинской документации, у детей данной группы включал в себя различные виды рецидивирующих вирусно-бактериальных инфекций (РВБИ) верхних дыхательных путей – ринофарингиты, тонзиллиты, бронхиты, синуситы, отиты, – как правило, ассоциированных с атопической патологией (атопическая бронхиальная астма, $n = 13$, атопический дерматит, $n = 26$). Частота ОРВИ / ОРЗ у детей обследуемой группы была от 7 эпизодов и более в год, средняя длительность заболевания более 8 ± 6 дней и встречалась у 93% детей, принявших участие в исследовании. Инфекционно-воспалительный синдром регистрировался с рождения – у 23% детей, а аллергические реакции в анамнезе отмечались у 58% детей. Подобные особенности определяли тактику обследования и ведения пациентов, в том числе и путем исключения возможной сенсibilизации к неинфекционным аллергенам.

В ходе исследования не было выявлено ни одного случая гельминтоза, однако наблюдался высокий процент (более 91%) инфицированности детей данной группы герпес-вирусной инфекцией (HSV), что согласуется с нашими ранними данными [19]. Диагноз хронической герпес-вирусной инфекции подтверждали на основании характерных изменений гемограммы, таких как лимфоцитоз, моноцитоз, наличие атипичных мононуклеаров [20]. Кроме того, производилось выявление специфических маркеров HSV-инфекции у ЧДБ детей с клиническими признаками лимфопролиферативного синдрома, таких как гиперплазия миндалин I–II степени, наличие лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, затруднения (обструкция) носового дыхания. Все обследуемые дети, в соответствии с результатами определения специфических маркеров, были разделены на 3 группы:

■ 1-я – ЧДБ дети – носители цитомегаловируса (CMV) ($n = 16$);

■ 2-я – ЧДБ дети – носители вируса Эпштейна – Барра (VEB) ($n = 12$);

■ 3-я – ЧДБ дети с коинфекцией (VEB, CMV, HSV) ($n = 21$).

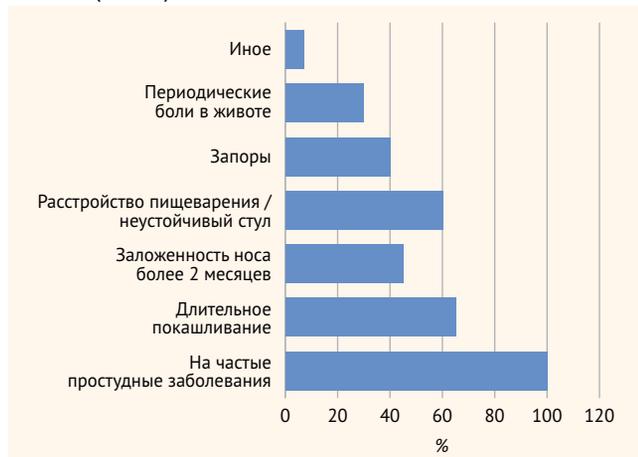
Контрольную группу составляли здоровые дети, не состоящие на учете у узких специалистов и не включенные в группу ЧДБ ($n = 28$).

Исследование проводилось в осенне-весенний период 2022–2023 гг. Анализ структуры жалоб больных показал, что во всех случаях акцент в жалобах делался на частые (более 6 эпизодов ОРВИ в год) и длительные (до 14–28 дней) простудные заболевания, в сочетании с жалобами на расстройство пищеварения, неустойчивый стул и др. (рис. 1).

Всем лицам, участвующим в исследовании, проводилось клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови (ОАК) – по стандартной методике с использованием автоматического гематологического анализатора Mythic22 (производства PMR); общий анализ мочи (ОАМ) по классической методике, а также биохимическое общетерапевтическое исследование показателей крови (на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 4000 (USA).

● **Рисунок 1.** Структура жалоб детей из группы часто и длительно болеющих детей при обращении за медицинской помощью (n = 49)

● **Figure 1.** The structure of children's complaints, from the group of "frequently ill children" which seeking for medical care (n = 49)



Для исключения криптогенной инвазии у всех обследуемых исследовался кал методом «PARASEP». В работе производилось также определение титра антител (АТ) к наиболее распространенным в регионе паразитам (описторхисам, аскаридам, лямблиям, трихинеллам, эхинококкам, возбудителям токсокароза, стронгилоидоза, гименолепидоза) методом ИФА. Для оценки бактериологического статуса всем обследуемым проводился посев из носа и зева на микрофлору, а также производился забор кала на условно-патогенную микрофлору (УПФ). Состав микрофлоры оценивался у обследуемых детей по стандартной микробиологической методике.

Кроме того, всем детям проводилось комплексное иммунологическое обследование второго уровня, которое выполнялось на базе КГБУЗ «Алтайский диагностический центр» НИИ физиологии СО РАН (филиал в г. Барнаул), с количественным определением уровней – IgA, IgG, IgM (метод твердофазового иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Принимая во внимание, что аллергический анамнез встречался у 71% детей, для оценки сенсибилизации к аллергенам, в том числе инфекционным, проводилось аллергологическое обследование и количественное определение в крови Ig E (общ) и Ig E (специфический – смеси ингаляционных (№ 1, 2) и 17 пищевых аллергенов, стандартная педиатрическая панель). Также у обследуемых проводилось иммунофенотипирование лимфоцитов (с определением CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD16+, CD56+) с использованием моноклональных антител к поверхностным дифференцировочным АГ на клетках иммунной системы, методом проточной лазерной цитофлуорометрии, с использованием проточного цитометра «Beckman Coulter FC 500» (USA). Для оценки показателей неспецифического иммунитета (фагоцитоза) оценивалась бактерицидная активность с помощью теста «восстановления нитросинего тетразолия» (НСТ и НСТ стимул), а также определялся фагоцитарный индекс (ФИ) и интерфероновый

статус (по стандартным методикам). Носительство вирусных инфекций (HSVс) осуществлялось путем определения титра антител и ПЦР к вирусу папилломы человека (HPV), Эпштейна – Барра вирусу (EBV), цитомегаловирусу (CMV), вирусу простого герпеса (HSV-I, II).

Для оценки возможностей иммунокоррекции и реабилитации пациентов из группы ЧДБ в работе проводилась оценка влияния экстракционного препарата побегов *Pentaphylloides fruticosus* (коммерческий аптечный продукт – биологически активная добавка к пище в виде пакетированного фиточая из побегов курльского чая кустарникового; КЧ.) Оценивались клинико-иммунологические показатели в группах исследуемых детей ЧДБ с HSVс, а также производилась сравнительная оценка его иммунокорректирующего действия после 30-дневного приема препарата в дозировках, рекомендованных производителем, в сериях тестов Бронхомунал-П + эндогенный индуктор интерферона и Бронхомунал-П + КЧ.

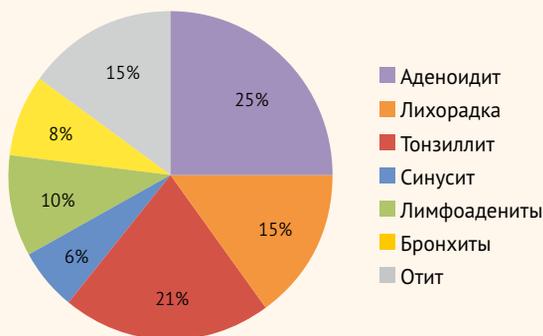
Все полученные в ходе исследования данные подвергались математической обработке с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета прикладных программ «SPSS» и «MS «STATISTICA». Данные представлены в виде среднего, ошибки среднего, доверительного интервала ($p < 0,05$). Достоверность различий в работе оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента для неравнозначных выборок ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было установлено, что среди наблюдавшихся ЧДБ детей преобладали дети, среди которых 70% посещали ДДУ, а 30% имели в семье братьев или сестер, посещавших ДДУ или школу. В большинстве случаев (92%) частые простудные заболевания связывались с периодом начала посещения ДДУ (средний возраст $2,0 \pm 0,5$ года). В 32% случаев отмечалось, что в семьях имелись лица, страдающие хроническими заболеваниями лор-органов (хронические тонзиллиты) и/или верхних дыхательных путей (хронические бронхиты). Анализ половой структуры показал преобладание в группе лиц мужского пола над женским (32 мальчика, 17 девочек). Соотношение встречающихся клинических синдромов при респираторных заболеваниях у наблюдаемых лиц группы ЧДБ приведено на рис. 2. Из анамнеза жизни следует отметить, что у 31% обследуемых детей отмечалась перенесенная новая коронавирусная инфекция (COVID-19), у 34% имелась atopическая патология (36% – atopический дерматит, 23% – поллинозы, 12% – atopическая бронхиальная астма и пр.). В группе отмечались стенозирующие ларинготрахеобронхиты достоверно чаще в сравнении с контролем, а также обструктивные бронхиты и пневмонии (20 против 5% соответственно, $p < 0,05$). Острые респираторные инфекции встречались чаще в группе наблюдения, чем в контроле, и в ряде случаев сопровождалась лимфаденитом с длительным субфебрилитетом.

В ходе обследования было выявлено, что у наблюдаемых детей в 74% случаев по данным УЗИ внутренних

● **Рисунок 2.** Соотношение (%) ведущих клинических синдромов у часто и длительно болеющих детей (n = 49)
 ● **Figure 2.** Ratio (%) of the leading clinical syndromes in children, from the “frequently ill children” group (n = 49)



органов регистрировалась выраженная в той или иной степени гепатоспленомегалия. Среди сопутствующих заболеваний на момент обследования выявлялся у 5% – лямблиоз, у 12% – аллергии, у 28% – рецидивирующая герпетическая инфекция. Следует отметить, что частота аллергопатологии в этой группе была в 2,5 раза выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Здесь чаще наблюдались респираторные аллергозы, атопический дерматит и пищевая, реже – лекарственная аллергия.

Следует отметить, что структура возможных формирующихся дефектов системы иммунитета у ЧДБ детей достаточно полиморфна, и здесь могут наблюдаться нарушения различных звеньев врожденного и адаптивного иммунитета, в т.ч. развивающихся на определенном «наследственном фоне». Так, в ряде работ указывается, что у лиц ЧДБ имеется нарушение процессов образования интерферонов (ИФН), способность к синтезу которых является генетически детерминированной, и в реализации которой могут участвовать те или иные факторы как пренатального, так и постнатального риска [21, 22]. Здесь уместно отметить, что неспецифическая резистентность к инфекциям (прежде всего вирусным) во многом зависит от генетических факторов, и в частности от детерминированной выработки интерферонов (ИФН), еще до момента контакта с инфекционным агентом [21–24]. В то же время известно, что у ЧДБ детей способность к его выработке в большинстве случаев снижена [12, 21, 22], и указывается также на нарушение сезонного ритма выработки ИФН, в противоположность здоровым детям, где выработка ИФН выше в осенне-весенний период. Отметим, что, по данным литературы, у детей группы ЧДБ синтез ИФН снижен в течение всего года. Однако в нашем исследовании подобных закономерностей мы не наблюдали. При изучении факторов местного иммунитета у ЧДБ в ряде работ было установлено, что у них также снижено содержание секреторного IgA и уровень активности лизоцима в слюне, по сравнению с редко болеющими детьми. В то же время сопоставимых данных о состоянии клеточного и гуморального звена как специфического, так и не специфического иммунитета в литературе, на наш взгляд, крайне мало. Все это не позволяет выявить основные тенденции патологических изменений в этих звеньях системы иммунитета. В этой связи мы

провели анализ факторов риска у детей группы ЧДБ на основе ретроспективного анализа медицинской документации обследуемых.

Анализ данных позволил нам выделить анамнестические и клинические особенности часто болеющих дошкольников. Так, беременность у 72% матерей ЧДБ детей протекала с умеренно выраженным гестозом (ранним или поздним); в случае 53% изучаемых беременностей протекали на фоне ЦМВ и HSV инфекции. Родоразрешение, как правило, срочное, в 71% случаев естественным путем. В раннем постнатальном онтогенезе у 32% детей данной группы диагностировались перинатальные поражения нервной системы (ППЦ ЦНС) и (или) парциальные неврологические расстройства. До 35% исследуемых детей имели раннее прерывание грудного вскармливания (в период 0–3 мес.) с дальнейшим переводом на искусственное питание. У 54% детей данной группы имелись проявления атопических заболеваний (атопического дерматита) на 1-м году жизни (7 ± 3 мес.). У 22% детей данной группы определялась непереносимость лактозы / цельного молока. Анализ половой структуры ЧДБ детей выявил преобладание в группе лиц мужского пола (58%) над женским.

Как указывалось ранее, структура возбудителей ОРВИ у детей полиморфна и представлена различными респираторными вирусами, имеющими высокую тропность к разным отделам респираторного тракта, что способствует их колонизации. В этой связи в настоящее время большое внимание отводится роли герпес-вирусной инфекции в генезе иммунопатий, в том числе и частых простудных заболеваний. Так как именно в детском возрасте происходит инфицирование человека герпес-вирусной инфекцией (ГВИ), и уже потом, в течение всей последующей жизни, он является носителем этой инфекции.

Известно, что из 8 антигенов данной инфекции 6 являются наиболее встречающимися у детей: вирус Эпштейна – Барра, вирус простого герпеса I и II типа, вирус герпеса человека III типа (вирус ветряной оспы), цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа. Основная роль в контроле за ГВИ отводится клеточному иммунитету. Вместе с тем многочисленные исследования свидетельствуют о возникновении у пациентов с ГВИ (HSVs) вторичной иммунной недостаточности, которая чаще всего обусловлена снижением количества клеток иммунной системы и (или) их функциональной недостаточностью, а также дисбалансом компонентов системы иммунореактивности [12–14, 19].

Учитывая распространенность HSVs инфекции среди детей данной группы, мы провели оценку инфицированности HSVs детей группы ЧДБ жителей Алтайского края. В работе определялись антитела и значения их avidности в крови к вирусам: VEB, CMV, HSV, а также HPV. Кроме того, для верификации полученных результатов дополнительно проводился ПЦР-анализ образцов крови на исследуемые вирусы. Анализ исследования образцов крови методом ПЦР не обнаружил ни в одной из проб ДНК исследуемых вирусов. Однако исследованием образцов крови методом ИФА в 94% проб удавалось обнаружить положительные реакции АТ к антигенам EA (IgG)

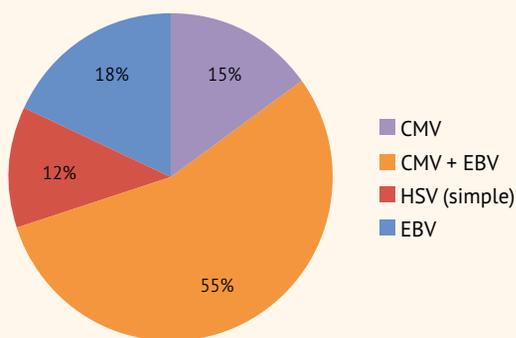
и VCA (IgG) EBV, а также положительные anti-CMV IgG (рис. 3). Исследование anti-CMV AT класса IgM не выявило положительных реакций. Кроме того, AT к ВПГ не обнаруживались изолированно от AT к другим герпес-вирусам (VEB, CMV), в то время как AT к CMV встречались в 25% случаев, а AT к VEB – в 17%.

В нашем исследовании инфицированность детей ЧДБ HSV вирусной инфекцией составила 91%. Кроме того, в 65% исследуемых образцов наблюдались лабораторные признаки коинфекции: в данной группе обнаруживались как AT к VEB, так и AT к CMV (до 70%) и (или) HSV I (28%).

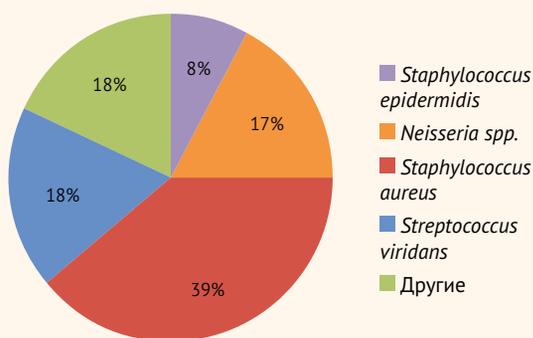
Как указывалось выше, ГВИ предрасполагает к развитию вторичной иммунной недостаточности (ВИН) и как следствие к различной тяжести микст-инфекции, поражающей различные отделы респираторного тракта, ассоциированной с разнообразной бактериальной микрофлорой, как правило, условно-патогенного типа (УПФ) [10–12].

В нашем случае микробиологическое исследование посева из зева и носа на микрофлору показало, что у ЧДБ детей обнаружилась высокая «высеваемость» как УПФ-микрофлоры (в диагностически значимых количествах), так и патогенной микрофлоры. Наибольший процент

● **Рисунок 3.** Структура герпес-вирусной инфекции у группы часто и длительно болеющих детей (n = 44)
 ● **Figure 3.** The structure of herpes-virus infection of children, from the “frequently ill children” group (n = 44)



● **Рисунок 4.** Характер микрофлоры (%) верхних дыхательных путей у часто и длительно болеющих детей по результатам микробиологического исследования полости носа и зева (n = 49)
 ● **Figure 4.** The nature of the microflora (%) of the upper respiratory tract in frequently and long-term ill children, according to the results of a microbiological study of the nasal cavity and pharynx (n = 49)



представленности здесь имели *Staphylococcus epidermidis* (32%), *Neisseria spp.* (23%), *Staphylococcus aureus* (15%), *Streptococcus viridans* (12%). На долю других микробов (бактерий, грибов) приходилось до 18% от их общего количества.

Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации показал, что локализация очагов инфекции у ЧДБ детей, как и нозологические формы, у обследуемых различные:

- 1) назофарингиты; реже встречались острые средние отиты, синуситы, тонзиллиты, аденоидиты (верхние дыхательные пути);
- 2) ларинготрахеобронхиты;
- 3) пневмонии (инфекции нижних дыхательных путей).

Среди бактериальной микрофлоры, отмеченной на рис. 4 и в табл. 1, как «другие», у детей в посевах из зева встречались *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (тип b), *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catharalis*, *Chlamydia pneumonia* и *Mycoplasma pneumonia*.

Анализ изменений в гемограммах у ЧДБ детей выявил характерные для хронических вирусных инфекций изменения: лимфоцитоз наблюдался в 75% случаев, моноцитоз – 5%, атипичные мононуклеары в период наблюдения или в анамнезе – 5% пациентов. У 45% детей отмечалась тенденция к лейкопении.

Анализ иммунограммы второго уровня (табл. 2) не выявил у обследуемых детей диагностически

● **Таблица 1.** Соотношение характера микрофлоры верхних дыхательных путей и частоты заболеваний (%) у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края (n = 49)
 ● **Table 1.** The ratio of the nature of the microflora of the upper respiratory tract and the frequency of diseases (%) in frequently and long-term ill children – residents of the Altai Territory (n = 49)

Возбудитель	Число детей, у которых высеивался возбудитель (%)	Частота заболеваний, эпизодов в год (%), 6–10 раз в год	Частота заболеваний, эпизодов в год (%), >10 раз в год
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	21	18
<i>Neisseria spp.</i>	17	16	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	39	33	29
<i>Streptococcus viridans</i>	18	14	11
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4	8
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	3	7
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	5	11
<i>Moraxella catharalis</i>	1	2	1
<i>Chlamydia pneumonia</i>	2	1	2
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	1	1	1

- **Таблица 2.** Показатели иммунограммы у часто и длительно болеющих детей с коинфекцией вирусами CMV и EBV
- **Table 2.** The immunogram parameters from frequently and long-term illness children with co-infection with CMV and EBV viruses

Показатель	Группа 1 (ЧДБ с CMV) (M ± m) (%)	Группа 2 (ЧДБ с EBV) (M ± m) (%)	Группа 3 (ЧДБ с CMV+EBV) (M ± m) (%)	Контроль	Референсные значения
CD 45 (абс)	4,8 ± 1,5	9,1 ± 1,1*	5,1 ± 1,5	5,9 ± 3,0 x 10 ⁹ /л	4–9 x10 ⁹ /л
CD 3+	59,7 ± 3,1	55,9 ± 1,9*	61,4 ± 3,5	66 ± 5,2	66–76
CD 4+	33,1 ± 6,1	34,0 ± 6,7	36,0 ± 3,0	39 ± 3,7	33–41
CD 8+	17,1 ± 1,7	20,1 ± 2,0	25,0 ± 4,2	18 ± 2,0	27–35
CD 16+ / CD 56+	10,1 ± 5,5	11,1 ± 3,8	9 ± 3,0	16 ± 4,0	10,6–22,4
CD 19+	19,1 ± 10,0*	25,0 ± 1,9	18,2 ± 3,1	18 ± 4,1	-
CD 4+ / CD 8+ (ИРИ)	1,8 ± 0,4*	1,6 ± 1,5	1,3 ± 0,3*	1,6 ± 2,5	1,1–1,4
ФИ, %	55,0 ± 25,0	64,0 ± 7,6*	58,5 ± 7,7	56 ± 5,0	35–50
НСТ	0,6 ± 0,3	0,2 ± 0,1*	0,6 ± 0,25	0,45 ± 0,3	0,3–0,7
НСТ-тест, стим	0,6 ± 0,3	0,7 ± 0,05	1,0 ± 0,06	0,6 ± 0,1	0,3–0,7

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий между средними показателями.

значимых нарушений иммунного статуса при их нормативной оценке. Вместе с тем, во всех группах отмечалась тенденция к снижению показателей числа CD3+ лимфоцитов (Т-лимфоцитов), а также субпопуляций CD4+ клеток (Т-helper), а также CD 8+ (Т-CTL). Проведенный анализ показателей иммунограммы показал, что количество CD3+, CD 19+ и CD45+ лейкоцитов оказалось достоверно выше для 2-й группы в сравнении с группами 1 и 3, а также контролем (p < 0,05). Аналогичные отличия наблюдались и для показателей фагоцитарного индекса (ФИ). Оценка показателя «Иммунорегуляторного индекса» (ИРИ) выявила его достоверное снижение в 3-й группе в сравнении с контролем. Аналогичные различия наблюдались при межгрупповом сравнении данного показателя. Выявленные изменения указывают на тенденцию к снижению активности показателей клеточного иммунитета в этой группе (p > 0,05). Кроме того, наблюдалось и снижение показателей индекса НСТ во 2-й группе, что указывает на снижение активности фагоцитарного звена иммунитета (p < 0,05).

Оценка показателей гуморального иммунитета (табл. 3) также не выявила достоверных межгрупповых различий в этом звене (p < 0,05). Однако наблюдалась тенденция к снижению количества IgA. Известно из литературы, что избирательная недостаточность одного или нескольких классов Ig в детской популяции регистрируется по разным источникам от 20 до 90% случаев. Как показало наше исследование, здесь имеется тенденция к снижению активности показателей гуморального иммунитета при отсутствии диагностически значимых нарушений в этом контуре иммунной системы. Тем не менее, количественный анализ при межгрупповом сравнении показал, что количество Ig A было выше в группе 3, в то время как уровни сравниваемых Ig в группах 1 и 2 были в пределах нормы, но на нижней ее границе. В то же время отмечалась тенденция к повышению показателей Ig G во всех исследуемых группах. Однако статистически значимого результата при межгрупповом

- **Таблица 3.** Иммунологические показатели гуморального иммунитета в группе часто и длительно болеющих детей (n = 49)

- **Table 3.** Immunological parameters of humoral immunity in the group of frequently and long-term ill children (n = 49)

Показатель	ЧДБ с CMV (M ± m)	ЧДБ с EBV (M ± m)	ЧДБ с CMV + EBV (M ± m)	Референсные значения
В-лимфоциты (CD19+), %	17 ± 9,0	22 ± 3,0	18 ± 3,0	12–22
IgA, г/л	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,3	1,1 ± 0,5	0,6–2,8
IgG, г/л	11 ± 2,7	12 ± 1,2	15,2 ± 3,1	5,4–14,3
IgM, г/л	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,5–1,9

Примечание. *p < 0,05 – достоверность различий между средними показателями.

сравнении получено не было (p > 0,05). Оценка уровня интерферонов у ЧДБ детей с определением уровня интерферонов альфа (ИФН-А) и гамма (ИФН-Г) в сыворотке крови также выявила статистически незначимое снижение показателей ИФН А (p > 0,05) от показателей возрастной нормы во всех группах наблюдавшихся детей.

Относительно высокие показатели IgG по сравнению с нормой у ЧДБ подтверждают значимость и возможно ведущую роль грамположительной микрофлоры в генезе рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у данной группы детей. В то же время указанное снижение IgA у ЧДБ в изучаемых группах может свидетельствовать о патологических процессах со стороны ЖКТ. Так, анализ копрограммы (табл. 4) в исследуемых группах детей в 82% выявлял признаки дисфункции поджелудочной железы, что в совокупности с данными УЗИ внутренних органов позволяло предположить о наличии признаков выраженного в той или иной мере диспанкреатизма.

Микробиологический анализ кала также выявлял дисбиотические нарушения у 75% детей исследуемой группы, как правило, вызванной условно-патогенной микрофлорой в диагностически значимых титрах.

● **Таблица 4.** Данные копрологического исследования у детей группы часто и длительно болеющих (n = 49)
 ● **Table 4.** The dates of scatological examination in course of children from the group of frequently and long-term illness children (n = 49)

Показатель копрограммы	% встречаемости у ЧДБ	Референсные значения
Мышечные волокна	57	Отсутствуют, допускаются умеренные содержания
Жир нейтральный	21	Отсутствует
Кристаллы жирных кислот	75	Отсутствуют
Мыла	89	Отсутствуют
Клетчатка неперевариваемая	56	В небольшом или умеренном количестве
Клетчатка перевариваемая	51	Отсутствует
Крахмал	70	Отсутствует
Дрожжевые грибы	10	Отсутствуют

Выявленные функциональные нарушения в звеньях иммунной системы и неспецифических факторах защиты являются основой для включения иммунокорректирующих препаратов при лечении и профилактике простудных заболеваний у ЧДБ.

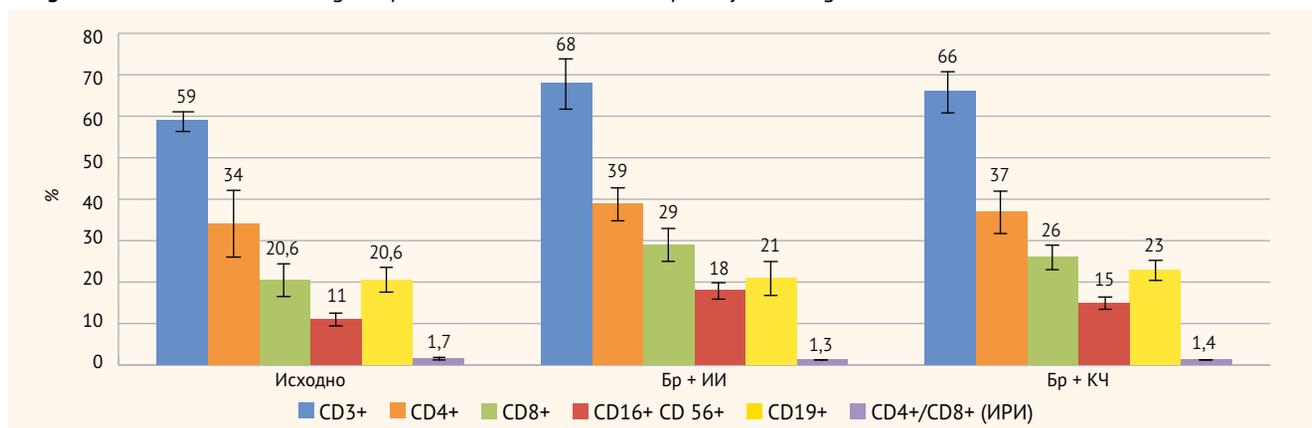
В нашем исследовании мы оценивали возможность коррекции выявленных иммунных и биотических нарушений с применением лизатов бактерий, препаратов индукторов интерферонового ряда, а также включения в рацион питания (диетическая рекомендация) экстракционного препарата побегов *Pentaphylloides fruticosa* в виде пакетированного чая, согласно рекомендованной производителем дозировке и кратности применения [13]. Проводилось сравнение между группами ЧДБ детей: 1-я группа получала курсовое лечение (14 дней) Бронхомунал-П (лизаты бактерий) и «Циклоферон» (МНН: меглюмина акридон-ацетат) в дозировках, согласно инструкции препаратов. 2-я группа получала Бронхомунал-П и Курильский чай. Результаты регистрировались не ранее чем через 45 дней. В исследовании оценивались клинические и клинико-лабораторные показатели гемограммы и иммунограммы. Клиническая эффективность применения иммунокорректирующих препаратов оценивалась как исчезновение

клинических симптомов заболевания, увеличения активности и самочувствия ребенка. Во всех случаях отмечалось снижение длительности и частоты повторных эпизодов ОРЗ за исследуемый период наблюдения (9 мес.) в сравнении с предыдущим периодом. У 45% детей в возрасте от 4 до 7 лет наблюдалось, как следует из медицинской документации, достоверное снижение эпизодов заболевания (в сравнении со средними показателями за предыдущие периоды с 8 ± 5 случаев до 4 ± 2 ; $p < 0,05$). Родителями детей в обеих группах, по данным анкетирования, в 81% случаев отмечалось улучшение самочувствия и активности ребенка, нормализация настроения и сна отмечалась у 53% детей, а редукция простудных симптомов у 96%. Кроме того, в группе 2 в 38% случаев родителями отмечалось улучшение стула ребенка, нормализация ритмов дефекации.

Для объективной оценки эффективности терапии был проведен анализ гемограмм и иммунограмм у детей в данных группах. Клинический анализ показателей гемограмм не выявлял патологических изменений в обеих исследуемых группах, в сравнении с контролем (исходные значения). Однако при анализе иммунограммы был отмечен достоверный прирост относительных показателей лимфоцитов с фенотипом CD 3+, CD4+ и CD 8+ относительно исходных значений ($p < 0,05$) в обеих исследуемых группах (рис. 5). Однако наибольший прирост он имел в первой группе в сравнении с группой 2, при этом достоверных различий в исследуемых показателях групп 1 и 2 найдено не было ($p > 0,05$). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении других показателей иммунограммы, за исключением ИРИ, который был достоверно выше в исходной группе, в сравнении с группами 1 и 2.

Оценка показателей фагоцитарного звена выявила достоверный прирост показателя ФИ на 15% в 1-й группе и на 8% во 2-й ($p < 0,05$). Прирост показателя НСТ и НСТ (стим) также выявил достоверное увеличение показателей в обеих группах относительно исходных значений, на 29 и 15% для НСТ; 23 и 8% для НСТ (стим). Исследование показателей гуморального иммунитета выявило достоверно значимое повышение уровней Ig A в группах 1 и 2 в сравнении с исходными значениями (на 105 и 63%) соответственно (табл. 5).

● **Рисунок 5.** Соотношение показателей иммунограммы у часто и длительно болеющих детей
 ● **Figure 5.** The ratio of immunogram parameters in course of frequently and long-term sick children



● **Таблица 5.** Показатели гуморального иммунитета в группах часто и длительно болеющих детей (n = 45, Xcp ± ΔX)

● **Table 5.** Indicators of humoral immunity in the groups of frequently and long-term sick children (n = 45, Xcp ± ΔX)

Показатель	Исходные показатели (Xcp ± ΔX)	Группы*	
		1	2
В-лимфоциты (CD19+), %	19 ± 2,0	18 ± 2,4	20,1 ± 2,7
IgA, г/л	0,7 ± 0,15	1,6 ± 0,7	1,1 ± 0,1
IgG, г/л	12,1 ± 1,3	10 ± 1,7	12 ± 2,0
IgM, г/л	0,9 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,1

Примечание. Группа 1 БР + ИИ, группа 2 БР + КЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного исследования можно прийти к выводу, что для детей группы ЧДБ, проживающих в Алтайском крае, характерна персистирующая вирусно-бактериальная ассоциация, развивающаяся на фоне функциональной нестабильности иммунной системы, что очевидно способствует снижению как специфической, так и неспецифической резистентности организма, и как следствие высокой восприимчивости детей к бактериальным и вирусным инфекциям. Отметим, что

данное обстоятельство требует от педиатров более взвешенного подхода к тактике обследования этой категории пациентов для выявления истинных причин повышенной заболеваемости.

Применение комбинации лизатов бактерий и индукторов эндогенного интерферона в терапевтических дозировках оказывает иммунокорректирующее действие на показатели иммунограммы. Включение в диету ЧДБ детей с ассоциацией вирусно-бактериальной микрофлоры чаев из экстрактов «Курильского чая» оказывает умеренное иммунокорректирующее действие и способствует нормализации пищеварения, что может быть использовано в программах поликлинической и санаторно-курортной реабилитации детей данной группы.

Проведенное клинико-иммунологическое исследование не выявило клинически значимых нарушений иммунитета у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края. Вместе с тем применение экстракционных препаратов *Pentaphylloides fruticosa* (Курильский чай) может рассматриваться как важный природный компонент в составе комплексной амбулаторной или курортной реабилитации ЧДБ детей с возраста 3,5 года.

Поступила / Received 06.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2023

Принята в печать / Accepted 23.11.2023



Список литературы / References

1. Аvezова ГС, Косимова СМ. Часто болеющие дети: распространенность и факторы риска. *European Research*. 2017;5(28):79–80. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-rasprostranennost-i-factory-riska>.
Avezova GS, Kosimova SM. Frequently ill children: prevalence and risk factors. *European Research*. 2017;5(28):79–80. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-rasprostranennost-i-factory-riska>.
2. Абрамова НА, Савенкова МС. Роль социальных и экологических факторов в формировании группы часто болеющих детей в социально благополучных семьях г. Москвы. *Детские инфекции*. 2013;4(4):52–57. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sotsialnyh-i-ekologicheskikh-faktorov-v-formirovani-gruppy-chasto-boleyuschih-detej-v-sotsialno-blagopoluchnyh-semyah-g-moskvy?ysclid=lp5g8wp73b605604048>.
Abramova NA, Savenkova MS. The role of social and environmental factors in forming a group of sickly children from socially-secured families in Moscow. *Children Infections*. 2013;4(4):52–57. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-sotsialnyh-i-ekologicheskikh-faktorov-v-formirovani-gruppy-chasto-boleyuschih-detej-v-sotsialno-blagopoluchnyh-semyah-g-moskvy?ysclid=lp5g8wp73b605604048>.
3. Романцов МГ, Мельникова ИЮ. Часто болеющие дети: не только медицинская, но и психолого-педагогическая проблема. *Проблемы педагогики*. 2016;9(20):5–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-ne-tolko-meditsinskaya-no-i-psihologo-pedagogicheskaya-problema?ysclid=lp5gbb20nb952854780>.
Romantsov MG, Melnikova IYu. Often long-term ill children: not only a medical, but also a psychological and pedagogical problem. *Problems of pedagogy*. 2016;9(20):5–12. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-ne-tolko-meditsinskaya-no-i-psihologo-pedagogicheskaya-problema?ysclid=lp5gbb20nb952854780>.
4. Самсыгина ГА. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2005;1(1):66–73. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii?ysclid=lp5gdiw1xo301312817>.
Samsygina GA. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2005;1(1):66–73. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/chasto-boleyuschie-deti-problemy-patogeneza-diagnostiki-i-terapii?ysclid=lp5gdiw1xo301312817>.
5. Николаева АЮ, Шамшева ОВ. Пути оптимизации иммунного ответа на вакцинацию у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2004;4:38–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-immunnogo-otveta-na-vaktsinatsiyu-u-chasto-boleyuschih-detej?ysclid=lp5geaptby310280283>.
Nikolaeva AYU, Shamsheva OV. Ways to optimize the immune response to vaccination in frequently ill children. *Children Infections*. 2004;4:38–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-immunnogo-otveta-na-vaktsinatsiyu-u-chasto-boleyuschih-detej?ysclid=lp5geaptby310280283>.
6. Казакова АВ, Уварова ЕВ, Лимарева ЛВ, Линева ОИ, Светлова ГН, Трупакова АА. Особенности полиморфизма генов провоспалительных цитокинов у девочек, предрасположенных к частым респираторным заболеваниям. *Вестник РГМУ*. 2019;6:61–66. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>.
Kazakova AV, Uvarova EV, Limareva LV, Lineva OI, Svetlova GN, Trupakova AA. Features of polymorphism of pro-inflammatory cytokine genes in girls predisposed to frequent respiratory diseases. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;6:61–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.087>.
7. Никонова ЕЛ, Попова ЕН. *Микробиота*. М.: Медиа-сфера; 2019. 256 с. Режим доступа: <https://www.endotube.ru/upload/post/microbiom/mikrobiota%20%D0%BA%D0%BD%D0%B8%D0%B3%D0%B0.pdf>.
8. Новикова ИА. Железо и иммунный ответ. *Проблемы здоровья и экологии*. 2011;4(30):42–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezo-i-immunnyy-otvet-lektsiya?ysclid=lp5khem6qp485403231>.
Novikova IA. Iron and immune response. *Problems of health and ecology*. 2011;4(30):42–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/zhelezo-i-immunnyy-otvet-lektsiya?ysclid=lp5khem6qp485403231>.
9. Савина АА, Леонов СА, Сон ИМ, Фейгина СИ, Вайсман ДШ. Тенденции показателей заболеваемости населения Алтайского края. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019;65(3):2–30. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-3-4>.
Savina AA, Leonov SA, Son IM, Feygina SI, Vaisman DSh. Trends of indicators of morbidity of the population of the Altai Territory. *Social Aspects of Population Health*. 2019;65(3):2–30. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2019-65-3-4>.
10. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022;14(3):644. <https://doi.org/10.3390/nu14030644>.
11. Самсыгина ГА. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(4):211–214. Режим доступа: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=347§ion=4396>.
Samsygina GA. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(4):211–214. (In Russ.) Available at: <https://pediatryjournal.ru/archive?show=347§ion=4396>.
12. Левина АС, Бабаченко ИВ, Шарипова ЕВ, Мельник ОВ, Бобова ЕИ. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. *Детские инфекции*. 2014;4(4):41–45. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/persistiruyuschie-infektsii-u-chasto-i-dlitelno-boleyuschih-detej-vozmozhnosti-etiotopatogeneticheskoy-terapii?ysclid=lp5gkm2g4f20745379>.

- Levina AS, Babachenko IV, Sharipova EV, Melnik OV, Bobova EI. Persistent infections in frequently and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. *Children Infections*. 2014;(4):41–45. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/persistiruyuschie-infektsii-u-chasto-i-dlitelno-boleyuschih-detey-vozmozhnosti-etiotopatogeneticheskoy-terapii?ysclid=lp5gkm2g4f420745379>.
13. Чувиров ДГ, Маркова ТП. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение. *PMЖ. Мать и дитя*. 2015;(14):839–843. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusno-bakterialnye-respiratornye-infektsii-profilaktika-i-lechenie-1?ysclid=lp5ggnf9ilw881115391>. Chuvirov DG, Markova TP. Viral and bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2015;(14):839–843. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusno-bakterialnye-respiratornye-infektsii-profilaktika-i-lechenie-1?ysclid=lp5ggnf9ilw881115391>.
 14. Плотникова МО, Снимщикова ИА, Шманева ИА, Снимщикова АД. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей. *Журнал Ученые записки орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки*. 2014;1(7):102–104. Plotnikova MO, Snimshchikova IA, Shmaneva IA, Snimshchikova AD. Features of the immune status in frequently and long-term ill children. *Journal Uchenye zapiski Oryol State University. Series: natural, technical and medical sciences*. 2014;1(7):102–104. (In Russ.)
 15. Стальная МИ, Арутюнова ГЮ, Бойко ИЕ. Биологическое и терапевтическое действие отваров и экстрактов из растений курльского чая кустарникового. *Новые технологии*. 2014;1:108–112. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskoe-i-terapevticheskoe-deystvie-otvarov-i-ekstraktov-iz-rasteniy-kurilskogo-chaya-kustarnikovogo?ysclid=lp5h39x8k5688412181>. Stalnaya MI, Arutyunova GYu, Boyko IE. Biological and therapeutic effects of broth and extracts derived from the plants of shrub kuril tea. *New technologies*. 2014;1:108–112. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskoe-i-terapevticheskoe-deystvie-otvarov-i-ekstraktov-iz-rasteniy-kurilskogo-chaya-kustarnikovogo?ysclid=lp5h39x8k5688412181>.
 16. Хобракова ВБ, Николаев СМ, Цыдендамбаев ПБ. Экстракт пятилистника кустарникового – перспективный регулятор иммунологических реакций организма. *Байкальский медицинский журнал*. 2012;114(7):100–103. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakt-pyatilistnika-kustarnikovogo-perspektivnyy-regulyatorimmunologicheskikh-reaktsiy-org-anizma?ysclid=lp5h7nged148456516>. Khobrakova VB, Nikolaev SM, Tsydenambaev PB. The extract from pentaphylloides fruticosa (L) o. schwarz is a perspective regulator of immune reactions. *Baikalsk Medical Journal*. 2012;114(7):100–103 (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ekstrakt-pyatilistnika-kustarnikovogo-perspektivnyy-regulyatorimmunologicheskikh-reaktsiy-org-anizma?ysclid=lp5h7nged148456516>.
 17. Гончигова СЧ, Хобракова ВБ, Цыренжапова ОД. Влияние сухого экстракта пятилистника кустарникового на состояние иммунной системы организма при экспериментальной иммунодепрессии, вызванной противотуберкулезными препаратами. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2001;10:29–31. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-suhogo-ekstrakta-pyatilistnika-kustarnikovogo-na-sostoyanie-immunnoy-sistemy-organizma-pri-eksperimentalnoy-immunodepressii?ysclid=lp5h8ug5ui553558727>. Gonchikova SC, Khobrakova VB, Tserenjavova OD. Five-leaf extract effect on immune system in experimental anti-tuberculosis drug induced immunodepression. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2001;10:29–31. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-suhogo-ekstrakta-pyatilistnika-kustarnikovogo-na-sostoyanie-immunnoy-sistemy-organizma-pri-eksperimentalnoy-immunodepressii?ysclid=lp5h8ug5ui553558727>.
 18. Николаева ИГ, Цыренжапова ОД, Асеева ТА, Николаев СМ, Лубсандоржиева ПБ, Николаева ГГ и др. *Способ получения средства, обладающего антиаллергической активностью*. Патент RU № 2109517; 27.04.1998. Режим доступа: <https://www.freepatent.ru/patents/2109517>.
 19. Требухов АВ, Жижелова ВЮ, Мальцева МВ, Найдовская НА. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей – жителей Алтайского края. *Journal of Siberian medical science*. 2019;4(12):30–40. Режим доступа: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/590/1088>. Trebukhov AV, Zhizheleva VYu, Maltseva MV, Naidovskaya NA. Features of the immune status of often and long-term sick children – residents of the Altai Territory. *Journal of Siberian medical science*. 2019;4(12):30–40. (In Russ.) Available at: <https://jsms.elpub.ru/jour/article/view/590/1088>.
 20. Кан НЮ. Значение персистирующей герпесвирусной инфекции в формировании вторичного иммунодефицита у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2008;2:65–66. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-persistiruyuschey-gerpesvirusnoy-infektsii-v-formirovanii-vtorichnogo-immunodefitsita-u-chasto-boleyuschih-detey?ysclid=lp5hcaet2o241806182>. Kan NJ. Importance of chronic herpes infection in forming of secondary immunodeficiency in sickly children. *Children Infections*. 2008;2:65–66. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/znachenie-persistiruyuschey-gerpesvirusnoy-infektsii-v-formirovanii-vtorichnogo-immunodefitsita-u-chasto-boleyuschih-detey?ysclid=lp5hcaet2o241806182>.
 21. Khazim K, Azulay EE, Kristal B, Cohen I. Interleukin 1 gene polymorphism and susceptibility to disease. *Immunol Rev*. 2018;281(1):40–56. <https://doi.org/10.1111/imir.12620>.
 22. Сепиашвили РИ, Славянская ТА. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы. *Аллергология и иммунология*. 2015;16(1):51–57. Режим доступа: <https://www.openrepository.ru/article?id=645779&ysclid=lp5hf35abd155385979>. Sepiashvili RI, Slavyanskaya TA. Strategy and tactics of complex immunorehabilitation of patients with diseases of the immune system. *Allergology and immunology*. 2015;16(1):51–57. (In Russ.) Available at: <https://www.openrepository.ru/article?id=645779&ysclid=lp5hf35abd155385979>.
 23. Бодиевкова ГМ, Титова ЖВ. Роль полиморфизма и экспрессии отдельных генов цитокинов в формировании патологии (Обзор). *Успехи современной естествознания*. 2015;1(4):616–620. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866&ysclid=lp5hgahify559450449>. Bodienkova GM, Titova ZhV. The role of polymorphism and expression of individual cytokine genes in the formation of pathology (Review). *Advances in Current Natural Sciences*. 2015;1(4):616–620. (In Russ.) Available at: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=34866&ysclid=lp5hgahify559450449>.
 24. Коненков ВИ, Прокофьев ВФ, Шевченко АВ, Голованова ОВ, Зонова ЕВ, Королев МА, Леонова ЮБ. Комплексный анализ полиморфизма в промоторных участках генов цитокинов IL-1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T и IL-10 C-592A в прогнозе эффекта от лечения ревматоидного артрита. *Медицинская иммунология*. 2010;(4):361–374. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyy-analiz-polimorfizma-v-promotornyh-uchastkakh-genov-tsitokinov-il-1b-t-31c-il-6-g-174c-tnfa-g-238a-tnfa-g-308a-tnfa-c-863a-il-4-c-590t-il-10-c-592a>. Kononkov VI, Prokofiev VF, Shevchenko AV, Golovanova OV, Zonova EV, Korolev MA, Leonova JB. Combination analysis of cytokine gene promoter polymorphisms of IL1B T-31C, IL-6 G-174C, TNFA G-238A, TNFA G-308A, TNFA C-863A, IL-4 C-590T, IL-10 C-592A for prediction of treatment efficiency in rheumatoid arthritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;(4):361–374. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnyy-analiz-polimorfizma-v-promotornyh-uchastkakh-genov-tsitokinov-il-1b-t-31c-il-6-g-174c-tnfa-g-238a-tnfa-g-308a-tnfa-c-863a-il-4-c-590t-il-10-c-592a>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Требухов Андрей Владимирович, к.б.н., доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии, Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина д. 40; врач аллерголог клинический иммунолог, Детская городская поликлиника № 5 г. Барнаула, 656037, Россия, Алтайский край, Барнаул, ул. Чеглцова, д. 19; avtmed@mail.ru

Горячева Марина Владимировна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии, Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Россия, Барнаул, проспект Ленина д. 40; goryachevamarina@mail.ru

Information about authors:

Andrey V. Trebukhov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of Biology, Histology, Embryology and Cytology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia; Allergist-Clinical Immunologist, Children's City Polyclinic No. 5; 19, Chekletsov St., Barnaul, 656037, Russia; avtmed@mail.ru

Marina V. Goryacheva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Biology, Histology, Embryology and Cytology, Altai State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 127051, Russia; goryachevamarina@mail.ru