

# Показатели иммунного статуса, цитокинового профиля у часто болеющих детей и оптимизация подходов к профилактике ОРЗ

С. А. Соколов, О. В. ШАМШЕВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

У 67 часто болеющих детей с хронической соматической патологией был изучен уровень субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G, концентрации 10 цитокинов в сыворотке крови. Установлено отсутствие у них значимых различий в иммунологических показателях. При нормальном уровне субпопуляционного состава лимфоцитов и IgG, IgA, IgM в сыворотке крови, у этих детей наблюдается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-12p70, IL-8 при сохранении баланса Th/Th2-клеток, поддерживаемого в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-10. Поддержание это баланса является основной задачей и должно лечь в основу принципа иммунокоррекции часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями. Наиболее подходящим препаратом для иммунокоррекции у детей с различной хронической соматической патологией в нашем исследовании является рибосомальный иммуномодулятор Рибомунил.

**Ключевые слова:** ЧБД, хронические соматические заболевания, Рибомунил, субпопуляционный состав лимфоцитов, баланс Th1/Th2-клеток, цитокины

## Indicators of Immune Status, Cytokine Profile in Sickly Children and Optimization of Approaches to Prevention of ARI

S. A. Sokolov, O. V. Shamsheva

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

The authors have investigated the level of lymphocyte subpopulation, immunoglobulins IgA, IgM, IgG and the concentration of 10 cytokines in blood serum of 67 sickly children. All of them have chronic somatic pathology. The authors have ascertained absence of significant differences in immunological indicators. When the level of subpopulation composition of lymphocytes and IgG, IgA, IgM in the blood serum is normal, such children have a higher concentration of anti-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-12p70, IL-8 whereas the balance of Th/Th2-cells is preserved. It is kept up by cytokines IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-10 in the conditions of chronic inflammatory process. The maintenance of this balance is the main goal and it should provide the basis for immunological correction of sickly children with chronic somatic pathology. The most appropriate drug for immunological correction in our research is ribosomal immunomodulator Ribomunyl.

**Key words:** sickly children, chronic somatic pathology, ribosomal immunomodulator Ribomunyl, subpopulation composition of lymphocytes, balance of Th/Th2-cells, cytokine

**Контактная информация:** Соколов Сергей Александрович — аспирант кафедры инфекционных болезней №1 РНИМУ; 117049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1, МДГКБ; Sokolov.serg@mail.ru

УДК 616.921.5:615.03

Часто болеющие дети являются актуальной проблемой педиатрии. По мнению многих авторов, доля ЧБД в детской популяции варьирует в довольно широких пределах от 15 до 75%, что зависит от возраста, эпидемиологических и социальных условий [1, 2]. Наибольшее число часто болеющих детей выявляется в раннем возрасте, составляя от 50 до 75% [3]. Известно, что ОРЗ в раннем возрасте способствуют созреванию иммунитета ребенка. Так, по данным Н. В. Зиновьевой и А. Г. Румянцевой, здоровый ребенок может болеть нетяжелыми ОРЗ до 8 раз в год [4], что согласуется с позицией ВОЗ [5]. Однако при более частых ОРЗ не происходит полного восстановления мукозального иммунитета респираторного тракта, что может приводить к нарушениям функционального состояния организма, срыву адаптации и вызывать развитие хронической патологии [6].

По данным Н. В. Зиновьевой, среди детей, болеющих 8 и более раз в год, в большинстве случаев не выявляется нарушений в иммунном статусе, хотя в этом же исследовании было показано, что у детей с длительными и тяжелыми

ОРЗ чаще всего имеют место первичные иммунодефициты или соматическое заболевание [4].

Частые и длительные ОРЗ наблюдаются у детей с наследственной, врожденной или приобретенной патологией, важными факторами, влияющими на частоту простудных заболеваний, являются проживание в экологически неблагоприятных районах, осложненное течение перинатального периода, возраст матери старше 35 лет, недоношенность [7].

Известно, что заболеваемость в раннем возрасте связана со значительным увеличением числа контактов. М. Г. Романцов предлагает использовать инфекционный индекс для включения ребенка в группу ЧБД. Под инфекционным индексом понимают отношение всех перенесенных ОРЗ к возрасту ребенка. Для ЧБД он составляет от 1,1 до 3,5 [1].

Снижение заболеваемости с возрастом (от 4 до 6 лет) объясняется приобретением специфического иммунитета вследствие перенесенных ОРВИ, развитием иммунной системы и вакцинацией. Этот, так называемый четвертый критический период развития иммунной системы ребенка [8]

характеризуется повышением концентрации IgG и IgA антител до величин взрослого человека [9]. В этом же возрасте у ребенка формируется различная соматическая патология, что связано с завершением созревания органов и систем макроорганизма. Эти состояния приводят к развитию иммунных нарушений или вторичных иммунодефицитов (ВИД), как за счет самого патологического процесса, так и за счет терапии. Именно эти дети в возрасте от 4-х лет жизни формируют основную группу ЧБД. Причиной иммуносупрессии могут быть и экзогенные факторы, к которым относятся микробные агенты, подавляющие функции иммунцитов, различные техногенные воздействия, неадекватное питание, действие психоэмоциональных стрессов [10].

М. Г. Романцов выделяет 5 групп, характеризующих категорию ЧБД: в первую входят дети с аллергической патологией, во вторую — с поражением ЦНС, в третью — с первичными вегетососудистыми состояниями, в четвертую — с преимущественным поражением лимфатической системы; пятую группу составляют дети с нарушениями обменно-конституционального характера. При этом автор подчеркивает, что частые ОРВИ влияют на течение основного заболевания и ухудшают прогноз [1].

А. А. Барановым, В. Ю. Альбицким показано, что заболеваемость среди часто болеющих детей в основном формируется за счет болезней органов дыхания. Сравнивая группы часто и эпизодически болеющих детей, исследователи приходят к выводу, что у ЧБД различная соматическая патология встречается в 2,5–3,5 раза чаще, а постоянные ОРЗ ухудшают прогноз основного заболевания. Таким образом, часто болеющие дети, имеющие соматические заболевания с большей вероятностью сформируют хроническую соматическую патологию. Частые и особенно тяжело протекающие ОРЗ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, способствуют снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторных и адаптивных механизмов организма [2, 11].

Не являясь по сути новой, проблема ЧБД остается актуальной и сегодня, в связи с наличием у большинства детей различных соматических заболеваний, отсутствием четких диагностических критериев, характеризующих изменения в иммунной системе, что, в свою очередь, не позволяет оптимизировать профилактику ОРЗ и выработать рекомендации.

Для проведения иммуномодулирующей терапии часто болеющим детям с различной соматической патологией необходим препарат, обладающий действием как на местный иммунитет, так и влияющий на активность Th1-клеток.

Таким препаратом является Рибомунил (Ribomunil®), Pierre Fabre Medicament Production, (Франция). В состав Рибомунилы входят рибосомальные фракции *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и протеогликаны клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*. Наличие в составе Рибомунилы рибосом и элементов клеточной стенки бактерий определяет высокую клинико-иммунологическую эффективность и минимальную реактогенность препарата [23]. Протеогликаны клеточной мембраны *Klebsiella pneumoniae*, используемые в Рибомуниле в качестве адьюванта, индуцируют, в первую очередь, функциональную активность

фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов) и натуральных киллеров, что сопровождается усилением продукции IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 [23, 24]. Рибомунил стимулирует индукцию интерферона и повышает функциональную активность NK-клеток, что способствует повышению резистентности организма вирусным возбудителям. В свою очередь активизация адгезивных, хемотаксических, миграционных свойств нейтрофилов и фагоцитарной способности тканевых макрофагов существенно повышают у детей противобактериальный потенциал неспецифической иммунной защиты [23].

Препарат Рибомунил гранулят назначается в дозе 750 мкг per os курсом на 5 месяцев по схеме: 1 пакетик утром натощак, в первые 3 недели лечения — ежедневно в первые 4 дня каждой недели; в последующие 4 месяца — в первые 4 дня каждого месяца.

**Цель** нашего исследования — изучить показатели иммунного статуса и цитокинового профиля у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями для дальнейшей оптимизации профилактики ОРЗ.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находятся 67 часто болеющих детей (6 и более эпизодов ОРЗ в год) с различными соматическими заболеваниями, вакцинированные однократно против гриппа в предэпидемический сезон. Возраст детей составил от 4 до 12 лет (медиана возраста — 6), мальчиков было 37 (55,22%), девочек — 30 (44,78%).

I группу составили 37 часто болеющих детей с патологией со стороны различных органов и систем, во вторую группу вошли 30 часто болеющих детей с различной патологией ЦНС (табл. 1). По результатам данного исследования, детям I группы в дальнейшем планируется назначение иммуномодулирующей терапии для профилактики ОРЗ, детям II группы иммуномодулирующая терапия назначаться не будет.

Все дети были иммунизированы против гриппа инактивированной вакциной, зарегистрированной в России. Вакцину против гриппа вводили внутримышечно в наружную поверхность верхней трети плеча в дозе 0,5 мл.

До начала вакцинации и назначения иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии с моноклональными антителами.

Так же был изучен уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) методом радиальной иммунодиффузии в геле.

У 46 (16 из I и 30 из II групп) детей в сыворотке крови исследовался уровень 10 цитокинов до вакцинации и начала приема иммуномодулятора. Применялся метод проточной флюориметрии на двулучевом лазерном автоматическом анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США). Исследовались уровни: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 в пг/мл.

Обработка данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica 7.

**Таблица 1.** Хроническая соматическая патология у обследуемых детей в % (n = 67)

Заболевание		I грп (n = 37)	II грп (n = 30)
Патология ЛОР-органов	Аденоидиты	33,33	59,46
	Отиты	32,43	10,00
	Тонзиллиты	24,32	16,67
	Искривление носовой перегородки	10,81	—
Патология респираторного тракта	Обструктивные бронхиты	13,51	6,67
	Частые повторные бронхиты	32,43	10,00
	Обструктивные ларинготрахеиты	62,16	—
	Хронические пневмонии	—	6,67
Патология ССС	Врожденные пороки сердца	—	26,67
	Малые аномалии развития сердца	18,91	33,33
Патология ЦНС	Умственная отсталость	—	100,00
	Задержка физического развития	—	50,00
	Синдром Дауна	—	46,67
	Грубое нарушение речи	—	66,67
	Микроцефалия	—	13,33
	Гипертензионно-гидроцефальный синдром	16,21	—
	Эпилепсия	2,94	36,67
Синдром малых мозговых дисфункций		5,40	—
Заболевания мочевыделительной системы		5,40	16,67
Патология ЖКТ	Дискинезия желчевыводящих путей	21,62	13,33
	Другие поражения ЖКТ	10,81	10,00
Атопические заболевания	Бронхиальная астма	2,94	20,00
	Атопический дерматит	43,24	60,00
	Аллергический ринит	—	10,00

## Результаты и их обсуждение

На первом этапе нашей работы мы провели анализ историй болезни часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, изучение их цитокинового профиля, субпопуляции лимфоцитов и иммуноглобулинов.

Анализ историй болезней детей выявил, что все 67 человек относились к группе ЧБД, из них детей с атопическими заболеваниями было 32, патологией ЛОР-органов — 39, патологии со стороны респираторного тракта — 35, ССС — 25, ЦНС — 38, мочевыделительной системы — 6, ЖКТ — 12 (табл. 1). Во II группе все дети были с умственной отсталостью, из них 46,67% с синдромом Дауна, 50% с задержкой психомоторного развития, 36,67% с симптоматической эпилепсией. Грубыми нарушениями речи страдало 66,67% детей, у 13,33% определялась микроцефалия.

В I группе патология ЦНС определялась у 9 человек и была представлена следующими нозологическими единицами: гипертензионно-гидроцефальный синдром (16,21%), эпилепсия (2,94%) и синдром малых мозговых дисфункций (5,40%).

Атопический дерматит диагностировался у детей из II группы в 60% случаев, бронхиальная астма — в 20%, аллергический ринит — в 10% случаев.

Дети из I группы также часто страдали атопическим дерматитом (43,2%), бронхиальная астма выявлялась у 2,94% детей.

Врожденные пороки сердца наблюдались только у детей из II (26,67%), а малые аномалии развития сердца встречались как в I группе, так и во II группе — 18,91% и 33,33% соответственно.

В I группе чаще регистрировалась бронхолегочная патология, в том числе обструктивные бронхиты (13,51%), обструктивные ларинготрахеиты (62,16%), частые повторные бронхиты (32,43%).

Во II группе обструктивные бронхиты регистрировались в 6,67%, частые повторные бронхиты — в 10%, хроническая пневмония — в 6,67% случаев.

У части детей регистрировалась сочетанная патология. Так у 16,67% детей из II группы и 5,40% детей из I группы были диагностированы различные заболевания мочевыделительной системы, у 10 и 10,81% соответственно различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Дискинезия

**Таблица 2.** Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей с различной соматической патологией ( $n = 67$ )

Клетки	I группа ( $n = 37$ ), $p < 0,05$	II Группа ( $n = 30$ ), $p < 0,05$	Норма
CD 3 + % Т-лимфоциты	67,81 ± 0,77	71,08 ± 1,57	60–80
CD 4 + % Т-хелперы	40,42 ± 1,20	35,56 ± 1,21	30–60
CD 8 + % Т-супрессоры	23,95 ± 0,80	33,85 ± 1,77	15–40
CD4+/CD8 + Соотношение	1,75 ± 0,06	1,16 ± 0,09	1–2,8
CD19, CD 20% В-лимфоциты	16,87 ± 0,91	11,57 ± 1,02	7,1–21
CD16% NK-киллеры	12,79 ± 0,61	11,33 ± 1,48	10,1–30

**Таблица 3.** Иммуноглобулины у часто болеющих детей с различной соматической патологией ( $n = 50$ )

иммуноглобулины	I группа ( $n = 20$ ), $p < 0,05$	II группа ( $n = 30$ ), $p < 0,05$	норма
IgG	11,89 ± 0,4	10,7 ± 0,54	8,1–17
IgA	1,98 ± 0,12	2,13 ± 0,035	0,8–4,9
IgM	1,59 ± 0,09	1,32 ± 0,04	0,5–3,7

желчевыводящих путей наблюдалась в 13,33% случаев у детей из II группы и в 21,62% случаев у детей из I группы.

До начала вакцинации против гриппа и курса иммуномодулирующей терапии у всех детей проводилось исследование клеточного иммунитета — субпопуляционного состава лимфоцитов методом проточной цитофлюорометрии с моноклональными антителами. Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы, показатели в обеих группах были сопоставимы, и находились на нижней границе нормы. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют лишь о тенденции к снижению показателей Т и В клеточного иммунитета у часто болеющих детей с различной хронической соматической патологией. Особенно явно эта тенденция просматривалась на примере CD16 и в соотношении CD4/CD8. Аналогичные данные для часто болеющих детей или детей с различной соматической патологией были получены большим количеством исследователей: С. М. Харит (аллергопатология), М. Г. Романцовым (ЧБД), Л. И. Ильенко (ЧБД), Л. С. Намазовой (ЛОР и аллергопатология), Г. В. Санталовой (ОРЗ и хроническая хламидийная инфекция), М. С. Сокуровой (ларингитотрахеиты) [1, 9, 12, 13, 14, 15]. Некоторые исследователи выделяют группу ЧБД без сопутствующей патологии и группу ЧБД с различными хроническими заболеваниями, которые нуждаются в различных подходах к реабилитации [1, 2].

Также были изучены уровни сывороточных иммуноглобулинов у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями методом радиальной иммунодиффузии в геле. Данные представлены в таблице 3. Уровни сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у детей обеих групп находились в пределах нормы.

Мы провели исследование уровня 10 цитокинов в сыворотке крови до вакцинации против гриппа и иммуномодулирующей терапии у 16 детей из I группы и 30 из II группы. Для сравнения мы приводим показатели здоровых взрос-

лых, обследованных с использованием аналогичных тест-систем [16] (табл. 4).

Оценка уровня цитокинов в сыворотке крови детей, показала, что концентрация большинства из них была сопоставима с таковыми у здоровых взрослых, за исключением основных провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ). Однако учитывая отсутствие выраженных различий между группами в субпопуляционном составе лимфоцитов, а также наличие высокой погрешности в средней концентрации цитокинов первой группы, в связи с ее малочисленностью, было решено объединить I и II группы.

Учитывая определяющую роль цитокинов в формировании иммунного ответа по тому или иному типу, мы разделили показатели уровня цитокинов на Th1 и Th2 регулирующие цитокины, а также на про- и противовоспалительные цитокины. Полученные данные представлены в таблице 5.

У детей при нормальном содержании Т-лимфоцитов и иммуноглобулинов крови имеет место повышенная секреция цитокинов, как Th1, так и Th2 звеньев иммунитета, однако при этом баланс активности Th1/Th2-лимфоцитов сохраняется. Дисбаланс Th1/Th2-лимфоцитов приведет к нарушению гомеостаза между различными системами организма: иммунной, кроветворной, нервной, эндокринной и др. Именно в дезрегуляции цитокиноопосредованных механизмов кооперации Т-лимфоцитов ряд исследователей видит причину утяжеления клинической картины различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы и обострению хронических соматических заболеваний [17, 18, 19, 20, 21].

Аналогичная ситуация складывается при разделении цитокинов на про- и противовоспалительные. Снижение провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  можно объяснить наличием хронического воспалительного процесса, основным регулятором которого он является. С другой стороны поддержание постоянного баланса Th1/Th2, в условиях хронического воспаления требует высокой концентрации цитокина IL-12p70, который является важнейшим регулятором

**Таблица 4.** Содержание цитокинов в сыворотке крови (пг/мл) у детей с различной соматической патологией (n = 46)

Цитокины	I группа, (n = 16)	II группа, (n = 30)	Здоровые взрослые (n = 39) [16]
IL-1β	0,87 ± 0,19	2,04 ± 0,49	20,3 ± 2,5
IL-2	4,35 ± 1,40	5,52 ± 1,42	1,4 ± 0,2
IL-4	3,92 ± 1,37	3,16 ± 1,23	1,3 ± 0,1
IL-5	1,16 ± 0,11	2,22 ± 0,97	1,4 ± 0,1
IL-6	4,17 ± 2,50	0,68 ± 0,12	3,3 ± 0,6
IL-8	2,90 ± 0,40	6,03 ± 1,17	1,9 ± 0,2
IL-10	4,45 ± 3,43	2,57 ± 0,29	4,3 ± 0,4
IL-12p70	14,71 ± 5,51	3,07 ± 0,62	6,3 ± 1,0
IFN-γ	17,85 ± 8,81	1,18 ± 0,75	23,7 ± 4,6
TNF-α	1,94 ± 0,23	3,39 ± 0,93	18,0 ± 2,4

**Таблица 5.** Статистические показатели содержания цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови детей с различными хроническими соматическими заболеваниями (n = 46)

	Цитокины	M ± S. E.	Median	Minimum	Maximum	Здоровые взрослые (n = 39) [16]
Th 1	IL-2	29,06 ± 5,52	13,5	1,41	178,18	1,4 ± 0,2
	IFN-γ	23,76 ± 5,33	9,18	1,18	168,82	23,7 ± 4,6
	TNF-α	51,57 ± 7,32	39,19	0,66	101,0	18,0 ± 2,4
Th 2	IL-4	57,2 ± 7,45	64,54	1,45	189,88	1,3 ± 0,1
	IL-5	3,07 ± 1,30	1,05	0,72	50,57	1,4 ± 0,1
	IL-10	18,77 ± 2,95	16,3	0,02	101,0	1,3 ± 0,1
Провоспалительные	TNF-α	51,57 ± 7,32	39,195	0,66	101,0	18,0 ± 2,4
	IL-1β	8,87 ± 1,24	7,65	0,32	28,5	20,3 ± 2,5
	IL-12p70	21,28 ± 2,85	15,3	5,49	80,5	6,3 ± 1,0
	IL-8	24,85 ± 4,88	11,12	0,87	138,34	1,9 ± 0,2
	IL-6	5,95 ± 1,24	4,7	0,83	41,6	3,3 ± 0,6
Противовоспалительные	IL-10	18,77 ± 2,95	16,375	0,02	101,0	1,3 ± 0,1
	IL-4	57,27 ± 7,45	64,545	1,45	189,88	1,3 ± 0,1
	IL-5	3,07 ± 1,30	1,055	0,72	50,57	1,4 ± 0,1

дифференцировки «наивных» Th 0 в Th1. Значимое повышение IL-8, как самого раннего провоспалительного цитокина и хемокина, объясняется наличием хронического местного воспаления. IL-8 продуцируется тканевыми макрофагами и стимулирует дегрануляцию лейкоцитов, способствует миграции фагоцитов в очаг воспаления [22].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о наличии сходных клинико-иммунологических показателей, характеризующих группу детей с различными

хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ. При нормальном уровне субпопуляционного состава лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов классов G, A, M в крови, у этих детей наблюдается повышенная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-12p70, IL-8. Однако у этих детей сохраняется баланс Th/Th2-клеток поддерживаемый в условиях хронического воспаления цитокинами IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-4, IL-5, IL-10. Поддержание это баланса является основной задачей и

должно лечь в основу принципа иммунокоррекции у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями. Учитывая вышеизложенное, следующим этапом нашей работы будет назначение этим детям иммуномодулирующей терапии для профилактики ОРЗ.

Препаратом выбора явился Рибомунил, его применение не только позволит справиться с местным воспалением, но и поддержит баланс Th1/Th2-клеток.

Во время приема препарата Рибомунил у детей из I группы будет оценено состояние субпопуляционного состава лимфоцитов, в сыворотке крови будут определены уровни иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM и интерлейкинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70. Так же будет проводиться мониторинг общего состояния детей I и II группы, будет учитываться количество заболеваний ОРЗ и количество обострений хронических соматических заболеваний.

### Выводы

1. В нашем исследовании установлено наличие сходных клинико-иммунологических показателей, характеризующих группу детей с различными хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ.

2. Основной задачей иммунокоррекции у часто болеющих детей с различными хроническими соматическими заболеваниями является поддержание баланса Th1/Th2-клеток.

3. С учетом полученных данных применение для иммунокоррекции у детей с различной хронической соматической патологией рибосомального иммуномодулятора Рибомунила требует дальнейшего изучения.

### Литература:

- М.Г. Романцов. Рациональная фармакотерапия часто болеющих детей: Пособие для врачей педиатров, семейных врачей, студентов медицинских вузов. — СПб., 2006. — 96 с.
- Н.А. Коровина. Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы. Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. — Москва, 2009. — С. 81—91.
- Лечебная и профилактическая эффективность Иммунорикса при острых респираторных инфекциях у часто и длительно болеющих детей / Ф.С. Харламова и др. // CONSILIUM MEDICUM приложение Педиатрия, № 1. — Москва, 2010. — С. 63—68.
- Н.В. Зиновьева. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / Н.В. Зиновьева, А.Г. Румянцев // Журнал «ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ». — Том 5, № 2. — Москва, 2007. — С. 25—28.
- По данным сайта всемирной организации здравоохранения <http://www.who.int>.
- Часто болеющие дети / С.О. Ключников и др. // Лекции по педиатрии. Под редакцией В.Ф. Демина, С.О. Ключникова, Г.А. Самсыгиной и О.В. Зайцевой. Том 5. — Москва, 2005. — С. 250—269.
- Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации (руководство для врачей) / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, А.В. Чебуркин, И.Н. Захарова. — Москва, 2001. — С. 18—20.
- Е.Г. Воронкова. Руководство к практическим занятиям по иммунологии: Учебное пособие / Е.Г. Воронкова, Е.Г. Воронков. — Горно-Алтайск, 2005. — 63 с.
- Учебно-методическое пособие: Часто болеющий ребенок. Клинико-экспериментальное и экономическое обоснование новых технологий профилактических и восстановительных мероприятий в амбулаторно-поликлинических условиях / Л.И. Ильенко и др. — Москва; РГМУ, 2008. — С. 18—28.
- С.И. Малахова. Коррекция нарушений секреторного иммунитета топическим иммуномодулятором у детей с вторичными иммунодефицитными состояниями / С.И. Малахова, Е.С. Кириллов // Журнал «Детские инфекции». — № 3, том 10. — Москва, 2011. — С. 51—55.
- Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов и др. — Нижний Новгород, 2003. — С. 3—32.
- Использование иммуностропных средств при вакцинации против кори часто болеющих детей / С. М. Харит и др. // Журнал «Инфекционные болезни». — № 1, том 6. — Москва, 2008. — С. 73—77.
- Л.С. Намазова. Терапия бактериальными иммуномодуляторами детей с аллергическими заболеваниями / Л.С. Намазова, И.И. Балоболкин // Рибосомальная иммунокоррекция в практике педиатра. — Москва, 2009. — С. 168—176.
- Иммуномодулирующая терапия хламидийной инфекции у детей / Г.В. Санталова и др. // Журнал «Детские инфекции». — № 4, том 9. — Москва, 2010. — С. 61—65.
- М.С. Сокурова. Современные подходы к ведению больных с острым стенозирующим ларинготрахеитом применением иммунокорректирующей терапии / М.С. Сокурова, Ф.П. Романюк, О.И. Афанасьева // Журнал «Детские инфекции». — № 1, том 10. — Москва, 2011. — С. 45—52.
- А.А. Останин. Сравнительная оценка уровня 17 цитокинов в сыворотке и цельной крови здоровых доноров методом проточной флюориметрии / А.А. Останин, Е.Р. Черных // Журнал «Цитокины и воспаление». — № 2, том 4. — СПб., 2005. — С. 25—32.
- В.В. Иванов. Исследование концентрации цитокинов, вырабатываемых Th2-лимфоцитами, у больных парагриппом. Медицина: вызовы сегодняшнего дня. Материалы междунар. науч. конф. (г. Челябинск, июнь 2012 г.). — Челябинск, 2012. — С. 39—41.
- Б.С. Нагоев. О роли цитокинов в регуляции иммунной системы при инфекционных заболеваниях / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева, Э.А. Камбачокова // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 28—30 марта 2011 года) // Инфекционные болезни. — Том 9, Приложение № 1. — 2011. — С. 260.
- В.В. Новицкий. Молекулярные механизмы нарушения взаимодействия эффекторных клеток крови при патологии инфекционной и неинфекционной природы / В.В. Новицкий, Л.С. Рязанцева, Л.С. Литвинова // Бюллетень СО РАМН. — № 4 — 2008. — С. 36—48.
- А.С. Симбирцев. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Журнал «Цитокины и воспаление». — № 1. — СПб., 2002. — С. 9—17.
- Belz G.T. Regulating inflammatory diseases. Life in the balance: killer T-cell self control fends off lethal influenza? // Immunology and Cell Biology. — № 87 — 2009. — P. 364—365.
- Г.Н. Дранник. Клиническая иммунология и аллергология. — Москва, 2002. — С. 48—81.
- Н.А. Коровина. Патогенетические основы применения и эффективность Рибомунила у детей / Н.А. Коровина, А. Заплатников // Журнал «Вопросы современной педиатрии». — № 2, том 1. — Москва, 2002. — С. 19—24.
- Stimulation of cytotoxic and non-cytotoxic functions of NK cells by bacterial membrans proteoglycans and ribosomes / P. Allavena, E. Annalaura, A. Pirelli et al. // Int J Immunopharmacol. — 1989. — V. 11. — P. 29—34.