

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616.2-002.6:612.017.11
DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус

М.А. Казумян¹, А.В. Василенок^{2,3}, Е.Д. Теплякова^{1,4}

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Детская городская поликлиника №4, Ростов-на-Дону, Россия

В статье представлен обзор отечественных и международных исследований, посвященных одному из наиболее «проблемных» аспектов педиатрии – пациентам с рекуррентными инфекциями (часто болеющим детям) и их иммунному статусу (иммунному дисбалансу). Дети с рекуррентными инфекциями (часто болеющие дети) характеризуются более высоким уровнем заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРЗ), чем их сверстники. Частота ОРЗ до 8 раз в год при благоприятном течении может являться вариантом нормы, при этом иммунный дисбаланс компенсируется иммунной системой.

Ключевые слова: дети, часто болеющие дети, рекуррентная инфекция, иммунодефицит, иммунотерапия.

Для цитирования: Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России*. 2018;9(3):37-43. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Контактное лицо: Мария Аркадьевна Казумян, kazumianm@yandex.ru.

Modern view on a problem «children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status

М.А. Kazumian¹, А.В. Vasilenok^{2,3}, E.D. Teplyakova^{1,4}

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

²Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴Children's Municipal Polyclinic No. 4, Rostov-on-Don, Russia

The article presents the review of the domestic and international researches devoted to one of the most «problem» aspects of pediatrics – to patients with recurrent infections (frequently ill children) and to their immune status (an immune imbalance). Children with recurrent infections (frequently ill children) are characterized by higher, than their peers, incidence of acute respiratory infection (ARI). ARI frequency up to 8 times a year can be a normal variant at favorable course, at the same time an immune imbalance is compensated by immune system.

Keywords: children, frequently ill children, a recurrent infection, an immunodeficiency, an immunotherapy.

For citation: Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem «children with recurrent infections» (frequently ill children) and their immune status. *Medical Herald of the South of Russia*. 2018;9(3):37-43. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43

Corresponding author: Mariya A. Kazumyan, kazumianm@yandex.ru.

Актуальность

Проблема, формулируемая как «часто болеющие дети (ЧБД)», несмотря на ее активное изучение с многочисленных сторон (инфекционной, иммунологической, экологической и др.) [1], остаётся важной задачей педиатрии в связи с возросшей заболеваемостью среди детского населения [2]. Вопросы о необходимости и недостаточной эффективности современных методов профилактики и лечения остаются спорными, несмотря на научные достижения. ЧБД — проблема, которая может быть рассмотрена в медицинском, социальном и экономическом аспектах, так как она приводит к «хроническим» «больничным листам», снижению уровня здоровья детей, которые являются значимым ресурсом страны, обеспечивающим её будущее [3]. В современной педиатрии, детей с рекуррентными инфекциям принято называть часто болеющими [4]. Эта группа диспансерного наблюдения в зарубежной литературе соответствует понятию «пациенты с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)». Таким образом, состояние, где имеется констатация факта повторных инфекций, начинает восприниматься как диагноз [5].

Широко используемый в России термин «ЧБД» не является нозологической единицей, что подтверждается отсутствием данного термина в Международной классификации болезней X пересмотра. В группу диспансерного наблюдения, входят дети с рекуррентными инфекциями, возникающими вследствие как частых, по сравнению со взрослыми, заболеваний детей раннего возраста, которые могут являться анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, так и транзиторных нарушений в защитных системах организма [6]. Например, мукоцилиарная система, особенности строения бронхов [7]. В практике педиатра амбулаторно-поликлинического звена в группу ЧБД в основном входят пациенты с различной патологией. Группа ЧБД может состоять как из практически здоровых детей, так и из детей с хронической патологией. В первом случае практически здоровый ребенок подвергается гипердиагностике и, как правило, неадекватной иммунокоррекции, во втором, в связи с некорректной постановкой правильно поставленного диагноза, отсутствует своевременное назначение патогенетической терапии [8]. Феномену «ЧБД» в течение последних десятилетий было посвящено значительное количество исследований. Однако до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи мирового научного сообщества, не удалось выявить общих закономерностей предрасположенности таких детей к респираторным инфекциям [9]. Не задумываясь о причинах вторичного иммунодефицита у детей, зачастую педиатры бессистемно назначают иммуномодуляторы, антибиотики, вызывая настороженность. Анализ исследований, проводимых на протяжении последних 5 лет [10], показал, что первичная патология у детей с рекуррентными инфекциями носит конкретный характер и может быть обнаружена уже при первичном обследовании на амбулаторном этапе.

В Российской педиатрической практике к группе «ЧБД» детей определяют по критериям, предложенным А.А. Барановым и В.Ю. Альбицким в 1986 г. Ими было предложено дифференцировать детей, учитывая их возраст [11]. По определению ВОЗ, один из критериев присвоения статуса «ЧБД» — частота эпизодов ОРЗ за год (не менее пяти) [12]. Эти критерии позволяют причислить детей к группе часто болеющих до года, если они болеют ОРЗ 4 и более раз в год; от 1 до 3 лет — если частота эпизодов превышает 6 и более раз в год; в возрастной категории от 3 до 5 лет — в случае регистрации ОРЗ 5 и более раз в год; а для детей старше 5 лет — 4 и более перенесенных ОРЗ в год [13]. Ряд отечественных исследователей считает, что при благоприятном течении частота ОРЗ до 8 раз в год может являться вариантом нормы [14]. В категории часто болеющих детей исследователи выделяют две группы пациентов — дети, часто болеющие транзиторно (4-5 раз в году), и истинно часто болеющие (6 и более раз в году) [15]. В зарубежных странах критерии иные. В США детей, перенесших ОРЗ до 8 раз в год в возрастной категории от 1 до 3 лет, считают здоровыми [16]. Иные критерии частоты заболевания детей респираторными инфекциями выделяют для детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, такие как детские сады, развивающие центры. У этих пациентов возрастает риск инфицирования при частых контактах с другими детьми, они могут переносить более 6 респираторных эпизодов в год, из них 4 и более раз эти заболевания могут протекать тяжелее, чем у их сверстников, не посещающих образовательные учреждения [17,7]. Вместе с тем, самый высокий уровень респираторных заболеваний регистрируется у детей дошкольного и младшего школьного возраста в течение первого года посещения образовательных учреждений [18]. Выявлено, что дети первых трех лет жизни болеют острыми респираторными инфекциями в 2-2,5 раза чаще, чем дети 10 лет и старше. Однако частые и повторные респираторные заболевания способствуют сенсibilизации организма, и приводят к снижению иммунного статуса, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта, а также замедлению физического и нервно-психического развития детей [18]. Вместе с тем, в немецкой педиатрической практике пациентов с рекуррентными инфекциями делят на две группы: детей, болеющих ОРЗ до 4 раз в год, относят к «инфекционно стабильным», а к «инфекционно лабильным» относят детей, болеющих 4 и более раз в год [19].

В зависимости от присутствия и выраженности факторов риска, предрасполагающих к усилению воздействия инфекционного агента (наличия в семье других детей школьного возраста, посещения детского сада, пассивного курения) частота эпизодов ОРЗ у здорового ребенка может варьироваться от 4 до 8 раз в год [20,21]. У детей, страдающих атопией, чаще развиваются повторные и персистирующие инфекции верхних дыхательных путей. Это может быть обусловлено повышенной восприимчивостью воспаленного эпителия дыхательных путей к патогенным микроорганизмам [22]. Многолетние исследования позволили выявить критерии определения

детей в группу ЧБД. Для установления данной категории необходимо учитывать не только частоты эпизодов в год, но и по возрастной уровень заболеваемости, территорию проживания ребенка, уровень социализации, а пересматривать эти критерии необходимо не менее, чем раз в 5-7 лет [23]. Таким образом, в настоящее время группа ЧБД не является заболеванием или нозологической единицей. Это условная группа детей для диспансерного наблюдения в амбулаторном звене для проведения лечебных, реабилитационных мероприятий, в которую «прикрепляют» детей с частыми рецидивами острых респираторных эпизодов. ОРЗ у них возникают в результате транзиторных отклонений в системах защиты организма ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений [24-26]. Именно рецидивы респираторных инфекций приводят к дисбалансу иммунного статуса организма и могут вызвать развитие хронического течения болезни. Показателем оздоровления часто болеющих детей является эффективность реабилитационных и лечебных мероприятий [27]. У детей с нормальным иммунным статусом эти инфекции не нарушают роста и развития организма. Дети быстро реагируют на лечение, выздоровление бывает полным, в периоды между заболеваниями дети совершенно здоровы [22].

К факторам, способствующим формированию часто болеющих детей, описанных в различной литературе относят задержку развития иммунной системы, анатомо-физиологические особенности дыхательных путей у детей (особенности строения бронхов), питание, бытовые условия [28]. Считают, что часто рецидивирующие или стойкие инфекционные состояния являются основным проявлением первичного иммунодефицита. Хотя большинство детей с рекуррентными инфекциями имеют нормальный иммунитет, важно вовремя распознать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунная недостаточность, чтобы обеспечить правильное обследование и лечение [29]. В современном мире существует незначительное количество информации о вовлеченности полиморфных генов в формировании иммунного ответа на острые инфекции у детей. Несмотря на то что мировое научное сообщество совершило большой скачок в области изучения генома человека и в разработке методов анализа ДНК, до сих пор выявлено относительно небольшое число генов, которые в совокупности могут объяснить лишь отдельные звенья патогенеза развития острых инфекций.

Значительное количество исследований в течение последних десяти лет было направлено на изучение механизмов приобретенного компонента иммунной системы. А изучению функционирования врожденного иммунитета на молекулярном уровне уделялось гораздо меньшее внимание.

Иммунодефицит может быть вторичным или первичным. Вторичный иммунодефицит (ВИД) обычно имеет место значительно позднее младенческого возраста; первичный иммунодефицит (ПИД) в большинстве случаев является наследственным и проявляется в первые годы жизни. Две самые частые причины ВИД: плохое питание и ВИЧ-инфекция [21]. Иные причины — прием иммуно-

супрессорных препаратов, злокачественные заболевания (лимфома, лейкомия), недостаток протеина, включая энтеропатию с белковой дистрофией (целиакия). ВИД также появляется у пациентов с аплазией селезенки, серповидноклеточной анемии, сахарном диабете, тяжелых поражениях печени и почечной недостаточности [30].

ПИД — это группа наследственных заболеваний с нарушением функции иммунной системы, которые предрасполагают пациента к повышенной частоте заболевания различными инфекциями, с более тяжелым протеканием, с нарушением иммунного ответа с развитием аутоиммунных заболеваний, и к развитию злокачественных заболеваний. ПИД встречается с частотой 1 на 2000 живых новорожденных [31]. Аномалии развития, приводящие к иммунодефициту, могут быть примерно классифицированы на дефекты гуморального (В-клеточного) иммунитета, клеточного (Т-клеточного) иммунитета, системы комплемента и фагоцитарной системы. Дефекты, при которых поражается гуморальный иммунитет, встречаются чаще других иммунных аномалий. На них приходится более 50 % всех диагностированных случаев первичного иммунодефицита [32]. Пациент, анамнез которого внушает подозрение на наличие иммунодефицита, должен быть немедленно направлен для дополнительного обследования. Характерные признаки, внушающие подозрение на наличие ПИД или ВИД:

1. Шесть или более новых инфекционных заболеваний за 12 месяцев.
2. Два или более случаев серьезных инфекционных заболеваний пазух носа или пневмонии в течение года.
3. Два или более эпизодов сепсиса или менингита.
4. Два или более месяцев прием антибиотика с незначительным эффектом.
5. Необходимость внутривенного введения антибиотиков и или госпитализации по поводу инфекции.
6. Оппортунистическая инфекция, например, пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (carinii), осложнения после введения живых вакцин, например, после пероральной прививки от полиомиелита, кори, краснухи или БЦЖ.
7. Наличие в семейном анамнезе случаев иммунодефицита или необъяснимых случаев ранней смерти.
8. Аутоиммунитет неясной этиологии.
9. Лимфопения в младенческом возрасте [33,21].

Основная цель наблюдения и лечения детей из группы ЧБД — предотвращения последующих респираторных эпизодов. Каждый клинический случай требует анализа с выявлением факторов риска и причин учащения частоты респираторной заболеваемости. Без их тщательного изучения и способствования снижению уровню неблагоприятного воздействия сложнее прийти к эффективному оздоровлению. Основа диспансеризации группы ЧБД — это не приём каких-либо медикаментов, а реабилитация, включающая немедикаментозные мероприятия, такие как оптимальная организация режима дня, занятий и от-

дыха в соответствии с возрастом ребенка, максимальное исключение раздражителей, создание благоприятного психологического климата, закаливание, а так же рациональное питание, поливитамиотерапия [28]. Проводить данные мероприятия необходимо не только в организованном коллективе, но и в семье.

Применение иммуномодулирующих лекарственных препаратов — одно из наиболее сложных сторон педиатрии. Вирусные инфекции дыхательных путей — самые распространенные детские инфекционные заболевания; почти 100 % детей во всех странах мира в первые годы жизни переносят подобные заболевания. Хотя в значительном большинстве случаев вирусные респираторные инфекции протекают в мягкой форме, с самопроизвольным излечением, примерно у 3 % детей во всех возрастных группах заболевания эти протекают более тяжело и требуют госпитализации [34]. Выбор противовирусных препаратов для лечения детей с ОРЗ весьма сложен, так как ряд препаратов эффективны только в отношении определенных вирусов, например, гриппа, у других же нет достаточного количества исследований в отношении безопасного использования их у детей, в том числе младшего возраста, их токсичности, побочного действия, резистентности к ним вирусов [35].

Сложность объясняется обилием на фармакологическом рынке подобных средств [36]. Выделение ЧБД в особую диспансерную группу наблюдения способствуют снижению неоправданной лекарственной нагрузки на ребенка. Именно при лечении таких пациентов чаще всего применяют большое число лекарственных препаратов, включая антибиотики, так называемые иммунокорректоры, из-за чего в дальнейшем и возникают осложнения и отрицательные последствия, как для ребенка, так и для детской популяции в целом [37].

При назначении иммуностимулирующей терапии важно принимать во внимание «точки приложения» препаратов и патогенетические основы заболевания [38]. Для принятия решения о назначении иммунотерапии необходимо выявление четких клинико-иммунологических показаний. А терапия, безусловно, должна осуществляться с мониторингом клинических и лабораторных показателей, включая иммунологический контроль, так как применение «вслепую» таких иммуностимуляторов, как производные цитокиновых препаратов и других, приводят к еще большему дисбалансу в иммунной системе [39]. Множество препаратов обладают побочными и нежелательными эффектами и, следовательно, не допускаются к применению в педиатрической практике. Исходя из этого, нельзя недооценивать важность выбора лекарственного препарата для иммунокоррекции ребенка [40]. По классификации, предложенной J.W. Hadden и дополненной отечественными иммунологами, иммуномодуляторы разделяют на следующие группы: тимические, микробные, костномозговые, индукторы интерферонов, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые иммуномодуляторы [38].

В настоящее время в России зарегистрировано 468 препаратов для иммунокоррекции, производимых 26 странами. Из них в Федеральном руководстве по исполь-

зованию лекарственных средств (формулярная система), зарегистрировано 60 иммуномодуляторов. При этом четвертый примерный перечень ВОЗ основных лекарственных средств для детей от апреля 2013 г. не включает рекомендации по использованию иммуномодуляторов у детей. Учитывая ограниченность клинических данных и доказательной базы, многих препаратов для иммунокоррекции в настоящее время применение их остается дискуссионным. Перечень препаратов для иммунотерапии постоянно растет. Схема рационального использования лекарств, которую рекомендует ВОЗ, стала наиважнейшей в развитии и улучшении медицинской и фармацевтической помощи практически во всем мире [41]. По мнению Юшкова В.В., к нерациональному использованию иммуномодуляторов относится «применение иммуномодуляторов при выявлении изменения отдельных показателей иммунограммы без клинических проявлений вторичной иммунной недостаточности, одновременное применение нескольких иммуномодуляторов с одинаковым механизмом действия (индукторы интерферона и интерфероны), использование иммуномодуляторов с недоказанной эффективностью и безопасностью, использование иммуномодуляторов без учета возрастных ограничений, применение иммуномодуляторов в лекарственных формах, противопоказанных детям (например, настойки), несоблюдение дозирования режимов приема иммуномодуляторов» [42].

Единых подходов к современной иммунотерапии в настоящее время нет. Иммунотерапия может применяться в настоящее время в группе ЧБД, при затяжных, рецидивирующих и хронических инфекциях, по эпидемиологическим показаниям.

При подборе препарата для иммунотерапии следует обязательно учитывать следующие условия: препарат должен быть разрешен к использованию в педиатрии, иметь уровень А доказательности, использоваться строго по клиническим показаниям без предварительного анализа иммунограммы, должен применяться как в разгар заболевания, так и для профилактики. В настоящее время активно изучается эффективность иммуномодулирующих лекарственных средств бактериального происхождения, обладающих также вакцинальным эффектом, которые помимо повышения активности неспецифических факторов иммунной защиты, еще образуют специфический иммунный ответ к наиболее значимым пневмотропным бактериальным возбудителям [43]. Проведенные в РФ и странах Европы неоднократные клинические исследования эффективности и безопасности данных препаратов выявили, что данные препараты наиболее эффективны и безопасны для лечения детей с рекуррентными инфекциями [38].

Одним из неотъемлемых условий снижения уровня заболеваемости является иммунопрофилактика. Частые ОРЗ не являются противопоказанием к проведению прививок по национальному календарю, и не должны являться поводом для медицинских отводов. Помимо плановых прививок таким детям требуется предлагать иммунизацию против гриппа, гепатита А, ветряной оспы [44].

Заключение

Дети с наличием в анамнезе частых повторных, или тяжелых, или необычных инфекционных заболеваний (ЧБД), требуют высокую степень настороженности в отношении диагноза иммунодефицита. Рекуррентная, или персистирующая, инфекция является основным проявлением ПИД. Хотя у большинства детей с рекуррент-

ными инфекциями иммунитет в норме, важно сохранять бдительность при необычно частом или тяжелом протекании инфекций. Раннее обращение к клиническому иммунологу в случаях подозрения на иммунодефицит играет ключевую роль, поскольку раннее выявление и лечение ПИД позволяет предупредить значительное поражение органа-мишени и улучшает выживание и длительный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Канкасова М.Н., Мохова О.Г., Поздеева О.С. Часто болеющие дети: взгляд инфекциониста. // *Практическая медицина*. – 2014. – № 9 (85). – С. 67-71
2. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Ревенко И.М. Современное состояние проблемы рекуррентных респираторных инфекций. // *Актуальные вопросы респираторной медицины: тезисы докладов VI науч.-практической конференции*. – М., 2014. – С.11–12.
3. Василевский И.В. *Реабилитация часто болеющих детей*. – Минск: БелМАПО; 2006.
4. Знаменская А.А., Фомина В.Л., Учайкин В.Ф., Фетисова Л.Я., Кладова О.В., Харламова Ф.С. Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. // *Лечащий врач*. – 2011. – № 1. – С. 13–20
5. Делягин В.М. Повторные респираторные инфекции у детей (часто болеющие дети). // *РМЖ*. – 2013. – Т.21. – № 25. – С. 1237-1240.
6. Бабаян М.Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей. // *Медицинский совет*. – 2014. – №14 – С.11-13
7. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю., Продеус А.П., Румянцев А.Г. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? // *Трудный пациент*. – 2007. – Т.5. – №2. – С.25-27.
8. Мигачева Н.Б., Каганова Т.И. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: дифференциальный подход к тактике ведения. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Том1. – №4. – С. 99-105
9. Голыченко О.А. Обоснование метода оценки индивидуальной предрасположенности к острым респираторным инфекциям детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети». // *Вестник ВГМУ (Витебского государственного медицинского университета)*. – 2015. – Т. 14. – №5. – С. 78-86
10. Мамаева М.А. *Часто болеющие дети: программа обследования, лечения и оздоровления (методическое пособие для врачей-педиатров)*. – СПб: Издательский Дом СТЕЛЛА; 2011.
11. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. *Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления*. – Саратов: Саратовский университет; 1986.
12. Корнеева Л.Н., Казберюк Н.А. К вопросу о критериях определения категории «часто болеющие дети». // *Современная медицина: актуальные вопросы. Сборник статей по материалам XXV международной научно-практической конференции*. – 2013. – № 11(25). – С. 93-97
13. Заплатников А.Л., Гирина А.А. К проблеме «Часто болеющих детей». // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2015. – Т 94. -№4. – С.215 – 221
14. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю. Часто болеющие дети: актуальная проблема педиатрии. // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – №10. – С. 16-18
15. Румянцев А.Г., Касаткин В.Н. Часто болеющие дети. Традиционный взгляд. // *Школа здоровья*. – 1996. – Т. 3 – № 2. – С. 41–47.

REFERENCES

1. Kankasova MN, Mokhova OG, Pozdeyeva OS Frequently ill children: the view of the infectious diseases. *Practical medicine*. 2014;9(85):67-71. (in Russ.)
2. Bulgakova VA, Balabolkin II, Revenko IM. Current state of the problem of recurrent respiratory infections. *Actual questions of respiratory medicine: abstracts of the VI scientific-practical conference*. M.;2014. (in Russ.)
3. Vasilevsky IV. *Rehabilitation of often ill children*. Minsk: BelMAPO; 2006. (in Russ.)
4. Znamenskaya AA, Fomina LV, Uchaikin VF, Fetisov LY, Kladova OV, Kharlamova FS. Treatment and prevention of acute respiratory infections in sickly children. *Attending physician*. 2011;1:13-20. (in Russ.)
5. Delyagin VM. Repeated respiratory infections in children (often ill children). *RMJ*. 2013;21(25):1237-1240. (in Russ.)
6. Babayan ML. Frequently ill children: problems of therapy of acute respiratory infections in children. *Medical Council* 2014;14:11-13. (in Russ.)
7. Zinoviev NI, Davydova NI, Shcherbina AY, Prodeus AP, Rumyantsev AG. Often ill children: what are they really sick? *Difficult patient*. 2007;5(2):25-27. (in Russ.)
8. Migatcheva NB, Kaganova TI. Relapsing respiratory infections in children: differential approach to management. *Questions of modern pediatrics*. 2012;1(4):99-105. (in Russ.)
9. Golyuchenko O.A. The substantiation of a method to evaluate individual predisposition to acute respiratory infections in children of the dispensary observation group «frequently ill children». *Vestnik VSMU*. 2015;14(5):78-86. (in Russ.)
10. Mamaeva MA. *Often ill children: a program of examination, treatment and recovery (a methodical guide for pediatricians)*. SPb: Publishing House STELLA; 2011. (in Russ.)
11. Albitsky VYu, Baranov AA. *Often ill children. Clinical and social aspects. Ways of recovery*. Saratov: Saratov University; 1986. (in Russ.)
12. Korneeva LN, Kazberyuk NA The question of the criteria of the definition of «frequently ill children». *Modern medicine: topical issues. - collection of articles on materials of the XXV international scientific.- practical conference*. 2013;11(25):93-97. (in Russ.)
13. Zaplatnikov AL, Girina AA. More on frequently ill children problematics. *Pediatrics. Magazine them. G. N. Speransky*. 2015;94(4):215-221. (in Russ.)
14. Romantsov MG, Melnikova IY. Frequently ill children: the actual problem of pediatrics. *The successes of modern natural science*. 2014;(10):16-18. (in Russ.)
15. Rumyantsev AG, Kasatkin VN. Often ill children. Traditional view. *School of Health*. 1996;3(2):41-47. (in Russ.)
16. Samsygina GA, Koval GS. Problems of diagnosis and treatment of often ill children at the present stage. *Pediatrics. Magazine them. N. D. Speransky*. 2010;89(2):137-147. (in Russ.)
17. Soloshenko MA, Alekseeva EI, Bzarova TM, Isayeva KB, Denisova RV, et al. Pneumococcal Vaccination of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis: Review of International

16. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе. // *Педиатрия. Журнал им. Н.Г. Сперанского* - 2010. - Т. 89. - № 2. - С.137-147
17. Солошенко М.А., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Исаева К.Б., Денисова Р.В. и др. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта // *Вопросы современной педиатрии* - 2017. - Том 16. - №1. С.24-28. DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691
18. Безруков К.Ю., Стернин Ю.И. *Часто и длительно болеющий ребенок*. - СПб: ИнформМед; 2008.
19. Дрозденко Т.С., Харит С.М., Довганок И.Ф. *Способ вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей с локальными формами первичного туберкулеза*. Патент Российской Федерации № 2444373 от 10.03.2012
20. Gruber C., Keil T., Kulig M., Roll S., Wahn U. et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. // *Pediatr Allergy Immunol.* - 2008. - V.19(6). - P.505-12. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x
21. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. // *Pediatr Clin North Am.* - 2000. - V. 47. - P.1211-24
22. Suzan A. Approach to the child with recurrent infections. // *Journal of Family & Community Med.* - 2009. - V. 16(3). - P. 77-82
23. Гапархоева З.М., Селиверстова Е.Н., Башкина О.А. Часто болеющие дети: проблемы диагностики и терапии. // *International scientific review.* - 2015. - № 4 (5) - С.71-75
24. Василевский И.В. *Реабилитация часто болеющих детей*. - Минск: БелМАПО; 2006.
25. Зайцева О.В. Часто болеющие дети: некоторые аспекты профилактики и лечения // *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* - 2004. - № 3. - С. 3-7.
26. Таточенко В.К. Рачинский С.В., Волков И.К., Федоров А.М. *Практическая пульмонология детского возраста*. - М.: Медицина; 2006.
27. Струков В.И., Астафьева А.Н., Галеева Р.Т., Долгушкина Г.В. Актуальные проблемы профилактики и лечения часто болеющих детей. // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* - 2009. - № 1. - С. 121-135
28. Крамарь Л. В., Хлынина Ю. О. Часто болеющие дети: проблемы и пути решения. // *Вестник ВолгГМУ.* - 2010. - №2. - С. 9-13
29. Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J., Chapel H., Conley M.E. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. // *J Allergy Clin Immunol.* - 2007. - V.120(4). - P.776-794
30. Stiehm E.R., Ochs H.D., Winkelstein J.A. *Immunodeficiency disorders: general considerations.* - Saunders/Elsevier; 2004.
31. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Chinen J., Frank M.M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2015. - V.136(5). - P.1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
32. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. // *Clin Rev Allergy Immunol.* - 2008. - V.34(2). - P.129-40. doi: 10.1007/s12016-007-8041-2.
33. Slatter M.A, Gennery A.R. Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. // *Clin Exp Immunol.* - 2008. - V.52(3). - P.389-96. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x
34. Asgari S., Schlapbach L.J., Anchisi S., Hammer C., Bartha I., et al. Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(31):8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Geppe NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatrics Magazine them. G. N. Speransky.* 2016;95(2):96-103. (in Russ.)
36. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):200-6. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
37. Yulish EI, Yaroshenko SYa. Frequently ill children and Experience. *Problems of modern Pediatrics.* 2017;16(1):24-28. (in Russ.) DOI: 10.15690/vsp.v16i1.1691
18. Bezrukov KYu, Sternin YuI. *Often and long-term sick child.* SPb: InformMed; 2008. (In Russ.)
19. Drozdenko TS, Kharit SM, Dovganok IF. *The method of vaccine prophylaxis of administered infections in children with local forms of primary tuberculosis.* The patent of the Russian Federation No. 2444373 dated 10.03.2012
20. Gruber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, et al. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008;19(6):505-12. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00688.x
21. Woroniecka M, Ballow M. Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(6):1211-24.
22. Suzan A. Approach to the child with recurrent infections. *Journal of Family & Community Med.* 2009;16(3):77-82.
23. Gaparkhoyeva ZM, Seliverstova EN, Bashkina OA. Often-ill children: problems of diagnosis and therapy *International scientific review.* 2015;4(5):71-75. (in Russ.)
24. Vasilevsky IV. *Rehabilitation of often ill children.* Minsk: BelMAPO; 2006. (in Russ.)
25. Zaitseva OV. Frequently ill children: some aspects of prevention and treatment *Pediatrics. The Supplement to the journal Consilium Medicum.* 2004;(3):3-7. (in Russ.)
26. Tatchenko VK, Raczynski SV, Volkov IK, Fedorov AM. *Practical pulmonology of childhood.* M.: Medicine; 2006. (in Russ.)
27. Strukov VI, Astaf'eva AN, Galeeva RT, Dolgushkina GV. Actual problems of prevention and treatment of often ill children. *News of higher educational institutions. The Volga region. Medical sciences.* 2009;1:121-135. (in Russ.)
28. Kramar LV, Khlynina YuO. Sickly children: problems and ways of solving them. *Bulletin of VolgGMU.* 2010;2:9-13. (in Russ.)
29. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova J, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-94.
30. Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunodeficiency disorders: general considerations.* Saunders/Elsevier; 2004.
31. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Chinen J., Frank M.M, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049.
32. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):129-40. doi: 10.1007/s12016-007-8041-2.
33. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: An approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(3):389-96. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03641.x
34. Asgari S, Schlapbach LJ, Anchisi S, Hammer C, Bartha I, et al. Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(31):8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Geppe NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatrics Magazine them. G. N. Speransky.* 2016;95(2):96-103. (in Russ.)
36. Feleszko W, Ruszczyński M, Zalewski BM. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):200-6. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
37. Yulish EI, Yaroshenko SYa. Frequently ill children and

- with IFIH1 loss-of-function mutations. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2017. – V.114(31). – P.8342-8347. doi: 10.1073/pnas.1704259114.
35. Тепле Н.А., Теплякова Е.Д., Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Перминова О.А. и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* - 2016. - # 95(2). – С. 96-103
 36. Feleszko W., Ruszczyński M., Zalewski B.M. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. // *Paediatr. Respir. Rev.* - 2014. Vol. 15. - № 2. - P. 200–206. doi: 10.1016/j.prrv.2013.10.006
 37. Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я. Часто болеющие дети и тактика педиатра. // *Здоровье ребенка*. - 2013. - № 6(49). – С. 70-76
 38. Сапожников В.Г. *Избранные главы детских болезней. Монография*. – Тула: Полиграфинвест; 2016.
 39. Михайлов И.Б. *Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита у детей и взрослых*. – СПб.; 2007.
 40. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Вознесенская Н.И. Современные возможности иммунотерапии у часто болеющих детей с аллергией. // *Педиатрическая фармакология*. — 2007. - Т 4. - № 1. – С. 27–32.
 41. Почивалов А.В., Погорелова Е.И. Часто болеющие дети и новые возможности иммуномодулирующей терапии. // *Детские инфекции*. – 2010. - №1. - С. 50-53
 42. Юшков В.В., Юшкова Т.А. Рациональное использование иммуномодуляторов детей. // *Лечащий врач*. — 2009. — № 4. — С. 55—60.
 43. Доценко Э.А., Рождественский Д.А., Юпатов Г.И. Иммунодефициты и некоторые средства иммуномодулирующие. // *Вестник ВГМУ*. – 2014. - Т.13. - №3. - С. 103-120
 44. Харит С.М., Черняева Т.В., Лакоткина Е.А. Структура заболеваний поствакцинального периода (Анализ наблюдений за 40 лет). // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2010. – 2(51). – С. 64-69.
 - pediatrician tactics. *Child's health*. 2013;6(49):70-76. (in Russ.)
 38. Sapozhnikov VG. *Selected chapters of childhood diseases. Monograph*. Tula: Polygraphinvest; 2016. (in Russ.)
 39. Mikhailov IB. *Correction of secondary acquired immunodeficiency in children and adults. Methodical manual for doctors*. St. Petersburg; 2007. (in Russ.)
 40. Namazova LS, Botvineva VV, Voznesenskaya NI. *Modern means of immune therapy for sickly children with allergic diseases. Pediatric Pharmacology*. 2007;4(1):27-32. (in Russ.)
 41. Pochivalov AV, Pogorelova EI. Sickly children and new possibilities of immunomodulatory therapy. *Children's infections*. 2010;1:50-54. (in Russ.)
 42. Yushkov VV, Yushkova TA. Rational use of immunomodulators of children. *Therapist*. 2009;(4):55-60. (in Russ.)
 43. Dotsenko EA, Rozhdestvensky DA, Yupatov GI. Immunodeficiencies and some immunomodulating agents. *Vestnik VSMU*. 2014;13(3):103-120. (in Russ.)
 44. Harit SM, Chernyaeva TV, Lakotkina EA. The structure of the disease post-vaccination period (Analysis of observations over 40 years). *Epidemiology and vaccine prevention*. 2010;2(51):64-69. (in Russ.)

Информация об авторах

Казумян Мария Аркадьевна, аспирант кафедры детских болезней №3, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, специалист Учебного управления, сектор практики, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kazumianm@yandex.ru

Василенок Александр Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела междисциплинарной онкологии, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Россия, доцент кафедры онкологии, гематологии, лучевой терапии ПФ, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия. E-mail: aleksdokk@mail.ru

Теплякова Елена Дмитриевна, д.м.н., доцент кафедры детских болезней №3, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. Главный врач, Детская городская поликлиника №4, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: elenatepl@rambler.ru

Information about the authors

Maria A. Kazumian, post-graduate student of the department of children's diseases №3, assistant Professor Department of propaedeutics of children's diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. kazumianm@yandex.ru.

Alexander V. Vasilenok, PhD, senior researcher, Department of interdisciplinary Oncology, national medical research center of pediatric Hematology, Oncology and immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia, associate Professor of Oncology, Hematology, radiotherapy PF, the Russian national research medical University named after N. And. Pirogov, Moscow, Russia. aleksdokk@mail.ru.

Elena D. Teplyakova, MD, associate Professor of children's diseases Department №3, Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia. Chief physician, children's city polyclinic №4, Rostov-on-Don, Russia. elenatepl@rambler.ru.

Получено / Received: 13.04.2018

Принято к печати / Accepted: 13.08.2018