

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Кемеровский государственный медицинский университет»  
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

ЧЕРКАЕВА

Ася Хайзятулловна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД  
К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ  
ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ  
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ**

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д.м.н., профессор  
ВАВИЛОВА Вера Петровна

Кемерово – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Характеристика детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки на современном этапе. Эффективные аспекты профилактических программ иммунореабилитации (литературный обзор).....</b>	<b>13</b>
1.1.Хронические воспалительные заболевания носоглотки как актуальная проблема педиатрии.....	13
1.2.Распространённость воспалительных заболеваний ЛОР-органов в структуре часто и длительно болеющих детей.....	18
1.3.Общие этиопатогенетические закономерности формирования хронических очагов инфекции в носоглотке в детском возрасте.....	22
1.4.Современные данные о взаимосвязи хронических воспалительных заболеваний носоглотки с пневмококковой инфекцией.....	26
1.5.Современные принципы лечения и профилактики хронических воспалительных заболеваний носоглотки.....	29
1.6.Значение специфической профилактики пневмококковой инфекции в комплексе лечебно-профилактических мероприятий. Преимущества вакцины «Превенар13».....	35
<b>Глава 2. Материалы и методы исследования.....</b>	<b>38</b>
2.1.Дизайн, объект и объём исследования.....	38
2.2.Лабораторно-инструментальное исследование верхних дыхательных путей.....	46
2.2.1.Эндоскопический контроль.....	46
2.2.2.Цитологические исследования слизистой носоглотки.....	47
2.2.3.Исследование содержания sIgA и лизоцима назального секрета.	47

2.2.4.Микробиологические методы исследования.....	49
2.2.5.Антибиотикорезистентность условно-патогенной микрофлоры.	50
2.3.Характеристика использованной вакцины, схема иммунизации...	51
2.4.Методы оценки эффективности и безопасности вакцинации.....	52
2.5.Методы и схемы подготовки к проведению вакцинации «ПКВ13».....	53
2.6.Методы статистической обработки полученных данных.....	55
<b>Глава 3. Общая клинико–функциональная характеристика детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки....</b>	<b>56</b>
3.1.Анализ клинико-anamнестических данных и факторов, способствующих рецидивированию хронического воспаления в носоглотке.....	56
3.2.Показатели заболеваемости .....	61
3.2.1.Структура и уровень общей заболеваемости.....	61
3.2.2.Особенности течения острой респираторной заболеваемости и патологии ЛОР-органов.....	68
3.3.Соматические и биометрические параметры состояния здоровья детей с ХВЗН.....	74
<b>Глава 4. Результаты динамического наблюдения за детьми с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки после вакцинации «ПКВ13» на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него.....</b>	<b>80</b>
4.1.Роль вакцинации против пневмококковой инфекции на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него в достижении контроля над уровнем острой респираторной заболеваемости и патологии ЛОР-органов.....	80
4.2.Оценка клинической эффективности вакцинации «ПКВ13» детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него.....	88

4.3.Оценка динамики показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима у детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» и без него.....	100
4.4.Оценка динамики состава микробиоценоза носа и зева у детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» и без него.....	110
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>121</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>138</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>140</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>141</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

AzBr	азоксимера бромид
AT- $\text{INF-}\gamma$	«аффинно очищенные» антитела к человеческому интерферону гамма
$\alpha 2\text{b-}\text{INF}$	альфа-2б-интерферон
АПЭ	адсорбция плоского эпителия
ВДП	верхние дыхательные пути
ГГМ	гипертрофия глоточной миндалины
ГНМ	гипертрофия нёбных миндалин
ДДОУ	детское дошкольное образовательное учреждение
ИФН- $\alpha$	интерферон альфа
ИФН- $\beta$	интерферон бета
ИФН- $\gamma$	интерферон гамма
ОНП	околоносовые пазухи
ОРЗ	острые респираторные заболевания
ОРИ	острая респираторная инфекция
ОСО	острый средний отит
ПКВ13	пневмококковая конъюгированная вакцина 13-валентная
РРИ	рекуррентные респираторные инфекции
sIgA	секреторный иммуноглобулин А
УЗД	условно здоровые дети
ФАН	фагоцитарная активность нейтрофилов
ХА	хронический аденоидит
ХВЗ	хронические воспалительные заболевания
ХВЗН	хронические воспалительные заболевания носоглотки
ХТ	хронический тонзиллит
ЧБД	часто болеющие дети

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность работы

В настоящее время ведущее место в структуре заболеваемости детского населения занимают инфекции респираторного тракта, из них в возрасте от 2-х до 10 лет наиболее распространены хронические болезни верхнего отдела дыхательных путей [9, 26, 61, 98, 113, 191, 199]. ХВЗН занимают первое место среди всех ЛОР – заболеваний в детской оториноларингологии по распространённости и в настоящее время отмечается определённая тенденция к их росту [8, 48, 56, 77]. В формировании хронических очагов инфекции в носоглотке у детей особая роль отводится лимфоузловому кольцу и аденоидным вегетациям, наличием постоянно рецидивирующего воспаления. Известно, что хроническое воспаление лимфоузлового кольца отмечается более чем у 70% детей дошкольного возраста, хронические аденоидиты – у 50 – 75% детей всех возрастных групп [6, 37, 40, 83, 98, 116, 198, 209, 254]. Данные категории детей подвержены высокому риску развития частых инфекций как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Большое значение в этиологии хронического воспаления в носоглотке придают хронической бактериальной инфекции, маркером которой является бактериальная биоплёнка – полимикробное сообщество [119, 204]. Изучение роли таких сообществ в развитии заболеваний ВДП показало, что именно они служат источником хронического процесса [147, 227]. Наиболее типичные представители бактериальных биоплёнок – *S. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae* [142, 234]. Ассоциация этих бактерий играет одну из ключевых ролей в персистенции воспаления ЛОР-органов [80, 109, 130, 142, 200]. Имеются сведения о доминирующей роли *S. pneumoniae* в патогенезе гипертрофии лимфоузлового кольца и воспалительных изменений аденоидных вегетаций у детей [37, 82]. Особое внимание к пневмококку обусловлено

тяжестью возникающих неинвазивных форм пневмококковой инфекции – острых средних отитов, синуситов, бронхитов, пневмонии [4, 14, 148, 212].

Проблема лечения и профилактики ХВЗ ЛОР-органов у детей, несмотря на развитие современной фармакотерапии, остаётся актуальной для практического здравоохранения [36, 54, 58, 59, 78, 115, 141]. Весьма актуальным является вопрос о проведении профилактических прививок данной категории больных. Частая заболеваемость является основанием для медицинских отводов на длительное время, и процент вакцинированных, среди детей, имеющих различные воспалительные заболевания ЛОР-органов, очень низкий [49, 61, 139]. Благодаря применению поливалентных пневмококковых вакцин имеет место положительная тенденция к снижению заболеваемости РРИ и их осложнённого течения у данной категории больных. Диапазон исследований в области иммунопрофилактики пневмококковой инфекции показал, что вакцинация является самым эффективным и экономически выгодным мероприятием для профилактики ХВЗ ЛОР-органов [4, 64, 66, 82, 87, 123, 124, 130, 133].

С клинической точки зрения вакцинация детей с различными отклонениями в состоянии здоровья безопасна, однако напряжённость иммунного ответа у них ниже, чем у практически здоровых детей [2, 48, 128, 139]. Ряд авторов акцентирует внимание на том, что у ослабленных и часто болеющих детей раннего возраста, применение иммунокорректирующих препаратов в предвакцинальный период, представляется перспективным и позволяет максимально увеличить охват прививками данную группу детей [29, 47, 48]. В этой связи, с целью обеспечения формирования адекватного поствакцинального иммунитета, при правильном подборе иммуномодулирующих препаратов, и схемы их введения, можно получить быстрый и полноценный иммунный ответ на вакцинацию у этих пациентов [33, 34, 55, 56, 81, 100, 125, 186]. Однако в современной литературе отсутствуют данные о персонализированном подходе к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН, в зависимости от этиологических и патогенетических механизмов заболеваний ЛОР-органов. Не проведены катаральные исследования, которые дали бы возможность

оценить влияние вакцинации против пневмококковой инфекции на формирование секреторного иммунитета, состава микробиоценоза носоглотки, соматического здоровья детей с ХВЗН. Не разработан алгоритм подготовки к вакцинации против пневмококковой инфекции данной категории пациентов. Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования.

### **Цель работы:**

На основании комплексного клинико-лабораторного анализа разработать научно обоснованный дифференцированный подход к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки (ХВЗН).

### **Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-функционально-лабораторные особенности детей с ХВЗН дошкольного возраста.
2. Проанализировать и сравнить частоту и структуру острых воспалительных заболеваний респираторного тракта и патологии ЛОР-органов у детей с ХВЗН в течение года после иммунопрофилактики пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной («ПКВ13») и при проведении вакцинации «ПКВ13» с применением предвакцинальной подготовки релиз-активным препаратом, азоксимера бромидом, альфа-2b-ИНФ.
3. Оценить и сравнить состояние секреторного иммунитета носоглотки по динамике показателей назоцитограмм, sIgA и уровню лизоцима у детей с ХВЗН в течение года после иммунопрофилактики с использованием «ПКВ13» и при проведении вакцинации в зависимости от проводимой предвакцинальной подготовки.
4. Провести сравнительный анализ динамики состава микробиоценоза носоглотки у детей с ХВЗН в течение года после вакцинации только «ПКВ13» и

при проведении вакцинации в зависимости от вариантов предвакцинальной подготовки.

### **Научная новизна**

Впервые установлено, что после проведения иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки, уменьшается частота и длительность острых заболеваний респираторного тракта, обострений ХВЗ ЛОР-органов, образований лимфоэпителиального кольца, замедляется прогрессирование гипертрофии глоточной и небных миндалин, улучшается состояние показателей местного иммунитета и факторов неспецифической резистентности.

Получены новые данные о влиянии дифференцированного подхода к иммунопрофилактике «ПКВ13» на изменение состояния, страдающих ХВЗН детей:

- при подготовке релиз-активным препаратом отмечено уменьшение частоты острых респираторных вирусных инфекций;
- при применении азоксимера бромида уменьшается выраженность гипертрофии лимфоидных образований носоглотки;
- назначение альфа-2b-ИНФ уменьшает частоту острых заболеваний бронхолёгочной системы, обострений ХВЗ ЛОР-органов, образований лимфоэпителиального кольца.

### **Практическая значимость**

Установлено, что иммунопрофилактика «ПКВ13», эффективность, которой может быть повышена путем проведения предвакцинальной подготовки, является перспективным направлением реабилитации детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки.

Доказано, что у детей с ХВЗН, получивших вакцинацию «ПКВ13» восстановлено носовое дыхание (50,5%), устранён ночной храп (53,1%), сокращена степень гипертрофии глоточной (56,5%) и нёбных миндалин (18,9%), 58,1% детей с ХВЗН выведен из группы часто болеющих.

Преимущества дифференцированного подхода к иммунопрофилактике «ПКВ13» доказаны полученными результатами: на фоне предвакцинальной подготовки дети с ХВЗН отличались более высокой резистентностью к ОРВИ, низкой частотой рецидивов хронических очаговых инфекций носоглотки, сокращалась длительность периода болезней респираторного тракта.

Практическому здравоохранению предложено научно-обоснованное применение дифференцированного подхода к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН в амбулаторно-поликлинических условиях, в зависимости от течения хронической носоглоточной инфекции.

### **Научные положения, выносимые на защиту:**

1. У детей с ХВЗН имеет место высокая заболеваемость органов дыхания, формируемая за счёт острых респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, и ХВЗ ЛОР-органов. В назальных секретах ВДП снижена активность показателей назоцитогамм (ФАН, нейтрофилов, эозинофилов), sIgA и лизоцима; определяется назофарингеальное носительство пневмококка.

2. В течение года после иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей с ХВЗН, уменьшаются частота и длительность острых заболеваний респираторного тракта, обострения ХВЗ ЛОР-органов, улучшается состояние показателей ФАН, нейтрофилов, эозинофилов, sIgA и лизоцима, замедляется прогрессирование гипертрофии глоточной и нёбных миндалин.

3. Применение релиз-активного препарата или азоксимера бромида, или альфа-2b-ИНФ и «ПКВ13», значительно сокращает частоту и длительность острых заболеваний респираторного тракта, рецидивы хронических очагов инфекции ЛОР-органов, улучшает показатели ФАН, нейтрофилов, эозинофилов,

sIgA и лизоцима, состояние гипертрофии глоточной и небных миндалин и зависит от проведения предвакцинальной подготовки.

4. Независимо от схемы предвакцинальной подготовки иммунопрофилактика «ПКВ13» у детей с ХВЗН через 12 мес. приводит к нормализации состава микробного пейзажа носоглотки с полной элиминацией пневмококка, сокращению частоты высева *Staph. aureus* из полости носа и  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А из зева, трехкратному приросту облигатной микрофлоры, способствуя нормализации местного иммунитета и снижению частоты обострений ХВЗ ЛОР-органов.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Планирование научной работы, набор клинического материала, внедрение предложенных методов дифференцированного подхода к вакцинации, анализ отечественной и зарубежной научной литературы, анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, обобщение и анализ результатов диссертационного исследования, статистическая обработка, подготовка научных публикаций, написание и оформление рукописи выполнены при личном участии автора.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследования были представлены в виде докладов и обсуждены на XVII, XVIII, XIX и XX Конгрессах педиатров России (Москва, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.); на XXI, XXII и XXIII Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2014, 2015, 2016 гг.); на XII, XV, XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013, 2016, 2017 гг.); на VII и VIII научно-практических конференциях с международным участием (Санкт-Петербург, 2015 г.; Екатеринбург, 2015); на Международном Конгрессе «ERS International Congress

2016» (Лондон, Великобритания, 2016 г.); на научно-практических конференциях (Новокузнецк, 2013 г., Москва, 2014 г, Кемерово, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы, в том числе 6 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования включены в лекционные курсы тематического усовершенствования, в обучающие семинары по педиатрии и сертификационные циклы лекций на кафедре подготовки врачей первичного звена здравоохранения ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ. Результаты исследований применяются в клинической практике педиатров и оториноларингологов на базе МБУЗ «ДГКБ № 7» (Кемерово).

### **Структура и объём диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, четырёх глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Текстовая часть изложена на 168 страницах, иллюстрирована 23 таблицами и 15 рисунками. Библиографический список включает 255 источников, из них 144 отечественных и 111 иностранных.

## **Глава 1.**

# **ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ. ЭФФЕКТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ (литературный обзор)**

### **1.1. Хронические воспалительные заболевания носоглотки как актуальная проблема педиатрии**

Одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии – болезни органов дыхания, в структуре которой острые и хронические заболевания носоглотки, верхних дыхательных путей занимают первое место и составляют 70-80% от общей заболеваемости в детской популяции, из них почти 50% среди детей до 14 лет и около 30% – среди подростков [26, 61].

По данным Федеральной службы государственной статистики, за последние двадцать лет рост распространения болезней органов дыхания детского населения увеличился в 3,5 раза (с 34938,5 до 117050,8 случаев на 100 тыс.), органов слуха в 2,5 раза (с 1965,2 до 5273,8) [26, 61].

Класс болезней органов дыхания формируется и приобретает свои медико-статистические особенности за счёт острой респираторной заболеваемости, сохраняя высокий уровень рейтинга (1 место) в течение последних 10 лет [18, 21, 24, 35, 41, 43, 69, 80, 89, 97]. Как известно, показатели заболеваемости ОРЗ выше среди лиц с хронической патологией. В этой связи особого внимания заслуживают дети, подверженные частым и длительным ОРИ, вследствие высокого риска развития поражения ЛОР-органов, сопровождающиеся нарушениями функционального состояния организма и неблагоприятного влияния на физическое и нервно-психическое развитие ребенка [9, 41, 57, 59, 60, 69, 75, 113, 116, 161, 191, 228].

В совокупности, контингент пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки (ХВЗН) – это группа риска для диспансерного наблюдения педиатром и оториноларингологом, у которых имеет место выявление патологических состояний ЛОР-органов, требующих целенаправленной терапии и/или профилактических мероприятий [9, 19, 32, 38, 76, 83, 84, 113, 254].

Наращение резистентности микробной флоры к широкому спектру антибиотиков, отсутствие контроля за течением вирусно-бактериальной инфекции, возможность развития рецидивирующих респираторных инфекций (РРИ), хронического воспалительного процесса в носоглотке, часто возникающая потребность в госпитализации, определяют не только экономический аспект данной проблемы, но и огромную медико-социальную значимость [33, 68, 88, 96, 103, 150, 153, 159, 162, 199, 202, 228, 249, 255].

Тенденция к росту числа рецидивирующих и хронических форм патологии верхних дыхательных путей и органов слуха, не поддающихся стандартным методам терапии, не внушает оптимизма и располагает широким кругом показателей, отражающих состояние биологических и социальных факторов, влияющих на формирование хронической патологии и морфофункциональных нарушений [9, 11, 19, 31, 41, 75, 90, 161, 191, 249, 255]. Анализируя причины хронических воспалительных заболеваний носоглотки, различные авторы делают акцент на следующих факторах: воспалении, конституциональной предрасположенности, аллергии, социально-бытовых условиях, снижения функции симпатoadреналовой системы, гастроэзофагеальном рефлюксе [16, 17, 18, 19, 28, 72, 93, 143].

Заболевания полости носа и ротоглотки являются одними из самых распространённых нозологических форм в педиатрии. Существует множество клиничко-морфологических особенностей и закономерностей ЛОР-заболеваний, обусловленных спецификой анатомического строения носоглотки, органов слуха, состоянием иммунной системы ребенка [2, 7, 8, 71, 99, 128, 203, 243].

Проблеме хронического тонзиллита (ХТ) и хронического аденоидита (ХА) у детей посвящены многочисленные научные работы отечественных и зарубежных специалистов, рекомендации профессиональных ассоциаций. Между тем, клиническая симптоматика хронических воспалительных поражений носоглотки имеет весьма стёртый характер, из-за чего диагноз «хронический тонзиллит» и «хронический аденоидит» устанавливается довольно редко. Вследствие размытости критериев, наличия переходных форм от гипертрофии и гиперплазии небных миндалин к ХТ, его диагностирование у детей раннего возраста нередко остается «трудным». Объективные симптомы в раннем детском возрасте, как правило, имеют неустойчивый характер: спаянность дужек с миндалинами, их отёчность, гиперемия. Наиболее достоверны два клинических симптома – наличие казеозных пробок в лакунах и увеличение регионарных лимфатических узлов. Обострение ХТ всегда протекает в виде ангины. При этом метатонзиллярные осложнения и их выраженность не зависят от частоты ангин в год, и весьма часто метатонзиллярные заболевания возникают у детей с редкими ангинами. Затрудняет диагностику ХТ отсутствие отчётливых визуальных признаков воспаления миндалин. Единственным проявлением ХТ у детей может являться наличие многочисленных и больших размеров шейных, подчелюстных и затылочных лимфатических узлов [17, 52, 77, 78].

При хроническом аденоидите (ХА) у детей, частыми жалобами родителей оказываются высокая частота простудных заболеваний, продуктивный ночной и утренний кашель (стекание слизи по задней стенке глотки) и затруднение носового дыхания. Данные симптомы зачастую требуют от педиатра тщательной дифференциальной диагностики с другими нозологическими формами [9, 20, 36, 88, 114]. Основным звеном патогенеза ХА считается назофарингеальная обструкция, приводящая к переходу на дыхание ртом [6, 42]. Вдыхаемая при ротовом дыхании масса микробов и пылевых частиц оседает на слизистой оболочке гортани, трахеи, бронхов, и предрасполагает к развитию рецидивирующей инфекции нижних дыхательных путей. [67, 75]. Страдает функция внешнего дыхания: ограничивается экскурсия грудной клетки, дыхание

становится частым и поверхностным, в результате чего уменьшается лёгочная вентиляция. Вследствие снижения газообмена, уменьшения парциального давления кислорода в крови, снижается интенсивность окислительно-восстановительных процессов. Происходит изменение кислотно-щелочного равновесия организма [67, 98, 107]. Из-за увеличения сопротивления в лёгких, повышения артериального давления в лёгочной артерии, ведущей к гипертрофии правой половины сердца, развивается гипоксия, изменение внутригрудного давления и отёк лёгких. Постоянно открытый рот и вынужденное напряжение мышц лица служат причиной изменения конфигурации растущего черепа ребёнка: скелет лица и головы удлиняется, верхняя челюсть выдвигается вперед, а нижняя отвисает. Понижается тургор лицевых мышц, в результате постоянного напряжения сглаживаются носогубные складки, и утрачивается живая мимика [19, 98, 99, 115, 116]. Формоизменение верхней челюсти приводит к трансформации твёрдого нёба, которое становится узким и высоким. Одновременно происходит нарушение нормального расположения зубов, потому как места для их расположения становятся всё меньше [7]. Аденоидные вегетации вызывают в большей степени турбулентное направление воздушной струи, чем в норме. В итоге, это приводит к вибрации мягкого нёба, что проявляется храпом и даже синдромом обструктивного апноэ сна (задержка дыхания в результате перекрытия воздушных путей) [19, 40, 84, 107, 111].

Часто гипертрофия аденоидных вегетаций является первопричиной обструкции глоточного устья слуховой трубы, с активным снижением интратимпанального давления, парциального давления кислорода в барабанной полости, провоцируя в дальнейшем развитие воспалительных изменений в барабанной полости, и тем самым способствует развитию у ребёнка отитов [8, 12, 19, 36, 83]. Частичное или полное отсутствие носового дыхания приводят к нарушению функционирования желудочно-кишечного тракта. Возникают изменения кислотности желудочного сока, релаксация перистальтики кишечника, снижается его моторная деятельность, уменьшаются секреция и щёлочность кишечного сока, всасывательная функция слизистой оболочки

двенадцатиперстной кишки, выделение желчи и антитоксическая роль печени [17, 19, 93, 142].

Лимфоэпителиальная ткань носоглотки представляется обширным рецепторным полем, и при хроническом воспалении оказывается очагом непрерывной патологической афферентной импульсации, что обуславливает отклонения в работе центральной и периферической нервной систем. В последствие этого, происходит нарушение тонуса вегетативной нервной системы, ночное недержание мочи, эпилептические припадки [36, 93, 107, 143]. Принимая во внимание, что ХВЗН в детском возрасте приводят к угнетению местных защитных механизмов и даже к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, в настоящее время, целесообразно изучение факторов местного иммунитета ВДП [48, 51, 91, 128, 143].

Увеличение числа детей с ХВЗН определяет основную массу временных медицинских отводов от прививок и нарушений сроков вакцинации [25, 49, 88, 117, 124, 139]. При этом характерно увеличение частоты острых заболеваний до и после прививок, что соответственно приводит к негативному отношению родителей к дальнейшей иммунизации. Вместе с тем, актуальность данной патологии определяется опасностью развития эпидемиологически опасных инфекционных заболеваний на спорадическом уровне (полиомиелит, корь, краснуха, дифтерия и др.) [26].

По данным Федеральной службы Роспотребнадзора в 2015 году, наряду со снижением заболеваемости детей по отдельным нозологиям, управляемыми средствами специфической иммунопрофилактики: краснухой – в 2,5 раза, эпидемическим паротитом – на 27,8%, корью – в 5,6 раз, отмечался рост заболеваемости коклюшем – на 36,8%, ротавирусной инфекции – на 14%, пневмококковыми пневмониями – на 7,7%, гриппом – в 3,8 раза, ОРИ – на 5,1% [26]. Сложившееся положение с недостаточным охватом иммунизацией этой группы детей в раннем возрасте определяет необходимость разработки профилактических мероприятий [23, 25, 45, 68]. Доказано, что данному контингенту пациентов необходимо проводить вакцинацию от гриппа и других

инфекций [49, 73, 79, 88, 117, 129, 139, 207, 218, 233], однако данные вакцины не оказывают профилактического действия при рецидивирующих респираторных инфекциях и воспалительных процессах в носоглотке [21, 35, 38, 73, 170].

## **1.2. Распространённость воспалительных заболеваний ЛОР-органов в структуре часто и длительно болеющих детей**

Контингент детей с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей составляет достаточно большую группу детского населения. При этом хроническое воспаление ЛОР-органов, предполагающее ряд иммунных преобразований, ведёт к необратимым изменениям морфологии тканей, с характерным разрастанием волокнистых структур и частичной или полной потерей специализированных функций поражаемого органа [6, 37, 98, 116, 161, 209, 227].

Для того чтобы подчеркнуть особенности течения постоянно рецидивирующего воспаления респираторного тракта, его затяжной характер, в отечественной педиатрической службе используется термин «часто и длительно болеющие дети» [15, 25, 28, 34, 54, 79, 81, 88, 103, 132]. Зарубежные авторы предпочитают формулировку «дети с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта - recurrent respiratory tract infection», и считают, что их численность в возрасте 1 - 6 лет составляет от 6 до 18% (Jesenak M., 2011; Benninger M. et al., 2011; Kainulainen L., 2012; Leiva L.E., 2013) [158, 199, 202, 228, 236].

В целом, общее число ЧБД в детской популяции колеблется от 15% до 75% в зависимости от возраста и условий воспитания, и составляет 1/2–1/7 часть всего детского населения, обуславливая половину всей детской заболеваемости (В.К. Таточенко, 2012; Р.М. Хаитов, 2013; М.Г. Романцов, 2015; Г.А. Самсыгина, 2016). Респираторные заболевания у данной категории больных протекают достаточно длительно и заканчиваются осложнениями – тонзиллитами, аденоидитами, синуситами и отитами, которые у каждого 10-го ребенка носят рецидивирующий

характер [9, 98, 102, 113, 118, 128, 134, 191, 199]. У 48–62% детей с ХВЗН в дальнейшем нередко развивается тяжелая бронхолёгочная патология, болезни сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, суставов, почек, чаще встречаются и тяжелее протекают бронхиальная астма и ряд др. заболеваний [25, 30, 31, 38, 41, 58, 74, 93, 103, 135, 143, 254].

По данным М.С. Савенковой (2011): «часто болеющий ребенок – ребенок с повторной или рецидивирующей респираторной вирусной, бактериальной или смешанной инфекционной патологией ЛОР-органов (аденоидит, тонзиллит, отит), верхних (ларингит) или нижних (трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей, развивающейся на фоне сниженного иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания, с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных осложнений» [63].

Некоторые авторы считают, что дети с ХВЗН составляют 3-ю группу ЧБД с долей 30-35%, и характеризуются тем, что в развитии респираторного заболевания ведущим фактором у этих детей считается наличие ЛОР-патологии (Т.И. Гарашенко, 2013; Т.П. Маркова, 2014; А.С. Полякова, 2014; О.В. Зайцева, 2015) [11, 19, 24, 28, 56, 68, 77, 131]. Другие предлагают делить ЧБД на пять групп, с акцентом на наследственные предрасполагающие факторы. Таким образом, пациентов с хроническими заболеваниями носоглотки следует выделять в 4-ую группу [94, 132].

Правомочно относить данную группу пациентов к «истинно» часто болеющим детям. В отличие от «условно» болеющих детей с частотой ОРИ не более 4 – 5 раз в год, индексом резистентности (ИР) 0,33 – 0,49 и отсутствия хронических заболеваний респираторного тракта, для «истинных», характерна выраженная наследственная отягощённость, частота острых заболеваний более 6-7 раз в год, с продолжительным и осложнённым течением. ИР составляет 0,5 и выше, отмечается склонность к формированию хронических очагов инфекции в носоглотке и хронических соматических заболеваний (М.Г. Романцов, 2006) [95].

Ряд авторов дополнительно классифицируют «истинно» ЧБД по клиническим особенностям, и выделяют 3 основных «клинических типа»: соматический, оториноларингологический и смешанный [11, 25, 31, 116]. Портрет оториноларингологического больного характеризуется гипертрофией миндалин, разрастанием аденоидной ткани, повторными отитами, увеличением регионарных лимфатических узлов.

Имеются данные, что заболевания носа, околоносовых пазух, глотки и уха встречаются у 25–50% всего детского населения (М.Р. Богомильский, 2014; В.Р. Чистякова, 2014), а среди часто болеющих ОРВИ детей в возрасте 2-7 лет наличие хронических очагов инфекций выявляется в 32% - 97% случаев (И.Н. Лупан и соавт., 2011; И.М. Мельникова, 2015; Ю.Л. Мизерницкий, 2015; М.Г. Романцов, 2015) [45, 48, 52, 55, 59, 60, 70, 95].

Некоторыми авторами отмечается, что среди популяции ЧБД хронические заболевания ЛОР-органов, с учетом неблагоприятных экологических факторов, разнообразия вирусов и бактерий, встречаются в 47% – 50% (Н.А. Коровина, 2011; В.К. Таточенко, 2012; Т.П. Маркова, 2014; В.П. Вавилова, 2014). При этом ведущая роль чаще всего принадлежит аденоидным вегетациям, заболеваниям лимфаденоидного глоточного кольца [19, 36, 37, 40, 84, 98, 111, 114, 116, 119, 120, 198, 204]. Одним из часто встречающихся состояний является гипертрофия небных миндалин, распространённость которой существенно варьирует от 5% до 87,3% [12, 37, 83, 209].

Рассматривая проблему распространённости отдельных нозологических форм ЛОР-патологии, отмечено, что на долю заболеваний носоглотки приходится до 54%, носа и околоносовых пазух – 12–14,5%, уха – 28% случаев и ежегодно количество таких больных увеличивается на 1,5–2% (Е.П. Карпова, 2014) [33]. Есть мнение, что показатель хронических адено tonsзиллитов в общей детской популяции колеблется от 20% до 50%, а в группе часто болеющих детей до 14 лет этот показатель в настоящее время составляет 37%–76%. Причём, отмечается выраженная отрицательная динамика их распространённости: с 2-9% в 50-х гг. XX века до 76% в наши дни [42, 98, 108, 141, 142, 227, 235, 254].

Проблема риносинуситов в педиатрии среди всех заболеваний верхнего отдела дыхательных путей составляет 28-30% (Е.П. Карпова, Е.Е. Вагина, 2015). При этом, острый риносинусит бактериальной этиологии, отмечается лишь в 0,5–2% случаев от всех эпизодов ОРИ (Е.Ю. Радциг, 2016) [18, 52]. Есть сведения, что у детей до 3-х лет риносинуситы наблюдаются в 94,7% случаев, при этом у 10 – 22% детей осложнения протекают в форме гнойно-септических орбитальных процессов, а у 2,1% – в форме внутричерепных патологий [1, 7, 136, 161]. Отмечается, что в среднем 5–15% взрослого населения и 5% детей страдают той или иной формой бактериального воспаления слизистой оболочки полости носа и ОНП, рецидивы риносинуситов отмечаются у 15–40% пациентов (Г.Н. Никифорова, 2014; В.М. Свистушкин, 2014) [32, 70, 151]. В структуре заболеваемости верхних дыхательных путей у детей после риносинуситов занимают тонзиллофарингиты (33,5%), отиты (22,6%) и ларингиты (2,5%) [39, 52, 113].

Поражение среднего уха в России наблюдается в 65% случаев у детей, не достигших 3-х возраста. Более одного эпизода острого среднего отита переносят 2/3 детей, а более трех эпизодов – половина. Несмотря на терапию антибиотиками, могут возникать рецидивирующие и хронические отиты, осложнения в виде перфорации барабанной перепонки, мастоидита, отогенного менингита. Рецидивирующие и хронические отиты приводят к потере слуха, а это, в свою очередь – к задержке развития речи и когнитивных функций [8, 37, 56, 78, 92, 130, 249].

Существует точка зрения, что распространённость хронических заболеваний носоглотки зависит от возраста: у детей 2-3 лет она не велика и не превышает 2%, у детей дошкольного возраста она составляет 5%, а в пубертатном возрасте и у подростков повышается до 14,4% (Т.И. Гаращенко, 2014). Однако, возможно, данные показатели свидетельствуют о начальных этапах формирования хронического процесса в лимфоидной ткани в раннем детском возрасте, в связи с чем, возникают трудности в их диагностике.

Заболеваемость детей и временная нетрудоспособность женщин по уходу за больными детьми наносят значительный социальный и экономический ущерб семье и обществу в целом. На рецидивирующие и хронические заболевания ЛОР-органов приходится до 20% общей заболеваемости детей и 22% временной нетрудоспособности родителей [9, 45, 82].

### **1.3. Общие этиопатогенетические закономерности формирования хронических очагов инфекции в носоглотке в детском возрасте**

Процесс активного формирования лимфоидной ткани носоглотки, исполняющей роль защитного барьера от инфекций за счёт местного иммунитета, наблюдается у детей в возрасте 2 – 5 лет, достигая максимальных значений массы к 10 годам жизни. Все образования лимфоидного кольца (нёбные, трубные, носоглоточная и язычная миндалины) вместе с неспецифическими защитными факторами (мукоцилиарный транспорт, продукция лизоцима, интерферона и др.) осуществляют барьерную функцию слизистых оболочек верхних дыхательных путей (М.Р. Богомильский, 2014; В.П. Пальчун, 2014). Эти миндалины, по современным представлениям, рассматриваются как важная часть иммунной системы (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue – MALT) [6, 7, 52, 56, 71, 116, 197, 215]. В этом же возрасте, происходит активная социальная адаптация детей с вхождением в различные организованные коллективы, что приводит к расширению контактов, увеличению антигенной нагрузки на организм ребёнка [27, 31, 96, 10, 145, 248].

Согласно литературным данным, существует множество факторов, запускающих механизм развития хронического воспалительного процесса в носоглотке. Отмечено, что способствуют этому неблагоприятные климатические условия, загрязнение атмосферного воздуха, плохие бытовые и гигиенические условия. Немаловажное значение имеют неадекватное лечение, возросшая резистентность микроорганизмов к антибиотикам, увеличение числа случаев микст-инфекции, сниженный иммунный статус [6, 9, 23, 27, 30, 31, 48, 51, 63, 70,

77, 164, 203]. Можно утверждать несомненную значимость для формирования хронических очагов инфекции в носоглотке состояние здоровья членов семьи ребенка. У 35 – 40% часто болеющих детей независимо от их возраста члены семьи часто болеют ОРВИ и заболеваниями ЛОР-органов [3, 21, 41, 72, 120, 122]. Так, в работе Абрамовой Н.А. с соавт. (2014) отмечена 100% инфицированность матерей, 83,3% отцов, 100% сибсов, 100% нянь.

Ряд авторов указывает на тесную взаимосвязь рецидивирующего течения респираторных заболеваний у детей с поражением ЛОР-органов с персистенцией вирусных и/или бактериальных антигенов [10, 18, 25, 60, 76, 77, 88, 156, 184, 236, 244]. Удельный вес вирусных инфекций среди этиологических причин хронических воспалительных процессов в носоглотке составляет 65 – 90% [16, 18, 24, 31, 69, 97, 199, 236]. При этом, вирусная инфекция, оказывая местное и генерализованное иммуносупрессивное действие, чаще всего играет роль «пускового механизма», а роль бактериальной микрофлоры вторична, но весьма существенна [5, 25, 51, 69, 75, 109, 214, 254]. «Смешанная» вирусно-бактериальная инфекция отмечается в 25 – 37% случаев [28, 68, 158, 201, 244]. Установлено, что персистенция вирусно-бактериального воспаления глоточной и небных миндалин приводит к обсеменению не только верхних и нижних отделов дыхательных путей, но и трубной миндалины со слуховой трубой, провоцируя развитие рецидивирующего и хронического воспаления среднего уха [16, 18, 31, 37, 50, 78, 86, 98, 105].

По современным представлениям, воспаление с вовлечением ткани лимфоидного кольца возникает в результате вирусных (вирус Эпштейна-Барр, аденовирусы, герпесвирусы 1, 2, 4 и 7-го типа, энтеровирусы) и бактериальных инфекций, вовлечения грибковой флоры [3, 27, 28, 53, 72, 75, 108, 112, 114, 120, 122, 142, 146]. Существенная роль в этиологии хронического воспаления в носоглотке отводится аллергии и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [52, 84, 93, 115, 198, 235].

Весьма дискуссионным вопросом остается роль ведущего бактериального патогена, вызывающего обострение процесса в полости носа, околоносовых

пазухах, а также распространение инфекции на среднее ухо. При этом возникающие на фоне нарушений иммунитета изменения микрофлоры слизистых верхних дыхательных путей, способствуют формированию хронических очагов инфекции, разрастанию лимфоидной ткани миндалин [51, 67, 109, 126, 142, 156, 159, 209].

Как правило, возбудителями воспалительных заболеваний ЛОР-органов являются условно-патогенные микроорганизмы, входящие в состав естественной микрофлоры человека или попадающие извне. В результате многолетних исследований установлено, что чаще всего из носоглотки детей, выделяются *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* и *H. influenzae* [59, 75, 82, 86, 105, 119, 141, 142, 156, 189, 209, 214]. Имеются сведения, что носительство *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Staph. aureus*, *H. Influenza*, *Ps. aeruginosa* в ротоглотке дошкольников крупных промышленных городов, посещающих ДДОУ, может достигать уровня 95% [45, 51, 91, 109, 119, 126, 142].

Особое внимание уделяется роли бактериальных ассоциаций – биоплёнкам (biofilm) и их системе защиты от воздействия антибактериальных препаратов. Образование биоплёнок имеет особенно важное значение при хронических инфекциях (хронический средний отит, хронический риносинусит и т.п.) [119, 204]. Согласно результатам исследований в Северной Америке и Европе, биоплёнки играют одну из ключевых ролей в хронической персистенции воспаления в носоглотке [147, 227]. В клинической оториноларингологии наибольшее значение уделяется биоплёнкам, образуемым *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *Ps. aeruginosa* [156, 234].

Как известно, микробиоценоз верхних дыхательных путей ребенка приближается к взрослому варианту только к 5 – 8 летнему возрасту. В норме микрофлора здорового ребенка представлена аэробной, факультативной анаэробной флорой и облигатными анаэробами [37, 119]. Тем не менее, в процессе колонизации слизистая носоглотки заселяется полимикробными ассоциациями, включая потенциально патогенную флору. Уже к году жизни практически 100% детей колонизированы пневмококками, стафилококками,

стрептококками. В отечественной и зарубежной литературе микробиоценоз верхних дыхательных путей описан как «орган», активно участвующий в защите, и в формировании патологического процесса в носоглотке [7, 37, 71, 109, 119, 214]. Устойчивость к инфицированию слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух обеспечивает фагоцитарная и мукоцилиарная транспортная система, антимикробные факторы, механизмы специфического иммунитета [6, 52]. Кроме того, за счёт микроорганизмов сапрофитирующей флоры обеспечивается «колониционный иммунитет»: блокируя рецепторы эпителия, сапрофиты снижают доступность патогенов к слизистой оболочке, тем самым обеспечивая устойчивость к микробному заражению.

У детей с наличием очагов хронического воспаления в носоглотке микробиоценоз носо- и ротоглотки существенно отличается от показателей возрастной нормы. Длительный воспалительный процесс снижает резистентность к патогенным возбудителям, способствует нарушению целостности эпителиального барьера, повышает риск антигенного воздействия, провоцируя тем самым развитие хронической интоксикации [15, 20, 21, 37, 51, 126, 158, 214]. Известно три варианта течения острого воспалительного процесса. В случае благоприятного исхода, происходит элиминация патогена из организма, с включением процессов пролиферации, репарации, регенерации и восстановлением структуры и функции поражаемого органа. Однако, при разрушении барьеров, окружающих воспалительный очаг, местное воспаление может перерасти либо в генерализованный воспалительный процесс, либо может приобрести хронический характер [116].

Как правило, рецидивирующие ОРЗ у больных с ХВЗН, начинаются в возрасте 1,5–2 года и сопровождаются чередованием обострений и неполных ремиссий. Предполагается, что причиной такого течения является задержка созревания иммунной системы с нарушением процессов интерферонообразования, а также нарушение баланса микрофлоры носо- и ротоглотки [10, 11, 23, 25, 30, 197, 203, 228, 243]. Показано, что уровень IgA и его фиксация на слизистых оболочках обеспечивает резистентность к инфекциям, а в комплексе с лизоцимом

и комплементом обеспечивается антибактериальное действие. Для данной группы пациентов характерен дефицит местного гуморального иммунитета, с достоверным дефицитом показателей уровня секреторного IgA и лизоцима в назальном секрете и слюне, что и предрасполагает к развитию частых респираторных инфекций [48, 67, 91, 121, 128, 197, 215]. Следовательно, иммунный дисбаланс, приводящий к развитию осложнённых форм заболевания, поддерживается дисбиотическими нарушениями слизистых оболочек респираторного тракта.

#### **1.4. Современные данные о взаимосвязи хронических воспалительных заболеваний носоглотки с пневмококковой инфекцией**

У детей раннего возраста *S. pneumoniae* занимает первое место среди возбудителей бактериальных инфекций. Широкая распространённость носительства, устойчивость к защитным силам макроорганизма и легкость формирования антибиотикорезистентности делают пневмококк особо значимым патогеном [14, 44, 104, 130, 137, 183, 188, 208, 220, 237, 242].

До внедрения универсальной вакцинации ежегодно регистрировалось 1,6 млн. смертей, из которых от 700 тыс. до 1 млн. – дети первых 5 лет жизни. Известно, что соотношение инвазивных и неинвазивных форм инфекции составляет примерно 1:3 [105, 148]. Среди муконазальных форм пневмококкового заболевания, для клинической практики педиатров и ЛОР-врачей большое значение имеют острый средний отит, острый риносинусит, острый тонзиллит/фарингит, бронхит и пневмония [4, 14, 173, 185, 196, 206, 247, 252].

Обитающий в носо- и ротоглотке *S. pneumoniae* является частью нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта в раннем детстве. Однако с возрастом происходит значительная колонизация назофарингеального пространства, при этом возрастает риск возникновения инфекций всего респираторного тракта путем контактного или гематогенного проникновения микроорганизма из носоглотки в другие органы [105, 155, 195,

205, 212, 213, 224]. Существенную роль в развитии инфекционного процесса, вызываемого *S. pneumoniae*, отводят нарушению факторов местной защиты верхних дыхательных путей [128, 160, 167, 169, 173, 185, 223, 224].

Всего известно более 93 серотипов пневмококка. Ведущими, как в мире, так и в России, являются 19F, 23F, 6B, 14, включая обнаруженные недавно 6C, 6D, 11E и 20A/20B [105, 160, 173, 177, 205, 208, 219, 220, 237, 238, 246]. Высокая степень антибиотикорезистентности с максимальной летальностью до 25% характерна для серотипов 3, 6A, 19A [86, 127, 180, 220, 237, 246]. Установлена причастность отдельных серотипов пневмококка к различным клиническим формам заболеваний. Так, серотипы 3, 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F чаще ассоциируются со средними отитами, при пневмониях преобладают 1, 3, 19A [61, 106, 109, 127, 130, 174, 180, 211, 219, 223, 229]. В структуре острой бактериальной инфекции (сепсис, бактериемия, менингит, пневмония, острый отит, синусит) у детей в возрасте до 5 лет роль пневмококка подтверждена в 47% случаев [14, 104, 106, 110, 161, 184, 200, 221, 245]. Имеются сведения о доминирующей роли *S. pneumoniae* в патогенезе гипертрофии лимфоузлов (до 60%) [37, 82, 214]. Распространённость инвазивных форм пневмококковой инфекции составляет от 10 до 100 случаев на 100 000 населения [14, 124, 183, 231, 237]. При этом, значительную роль в развитии эпидемического процесса играют социальные факторы (скученность, детский коллектив, низкий достаток семьи и т.д.) [14, 145, 204, 211, 224, 225, 248].

Есть мнение, что частые повторные инфекции дыхательных путей могут быть связаны с неспособностью иммунной системы детей вырабатывать антитела к 3 серотипу пневмококка, а нарушение выработки антител к нескольким серотипам способно привести к развитию рецидивирующей пневмонии (J.D. Akikusa, A.S. Kemp, 2001) [149].

В целом носительство пневмококков в человеческой популяции варьирует от 10% до 80% [127, 155, 157, 168, 213, 217, 221, 225, 248]. По удельному весу среди носителей доминируют дети дошкольного возраста (38 – 45%), школьники (29 – 35%), взрослые, проживающие совместно с детьми (18 – 29%), ВИЧ-

инфицированные пациенты (13%) [13, 62, 66, 105, 124, 127, 145, 157, 211]. Процессу носительства способствует адгезия пневмококка к эпителию слизистой оболочки респираторного тракта. Адгезины, взаимодействуя с макрофагами, вызывают формирование иммунных реакций. Показана активная роль эпителиальных клеток слизистых оболочек, секретирующих цитокины, простагландины и другие медиаторы, влияющие на развитие воспалительных и иммунных реакций в слизистой оболочке респираторного тракта [14, 167]. Как правило, формирование «здорового» носительства характеризуется отсутствием клинических или патологических признаков, однако у детей раннего возраста может сопровождаться насморком.

Отмечают связь уровня носительства пневмококка с респираторной патологией (он выше у детей с ОРИ, чем у здоровых, в 2 раза чаще в группе ЧБД, чем у эпизодически болеющих) [4, 66, 82, 104, 105, 106, 130, 245]. Так, в межэпидемический период по гриппу в структуре ОРЗ доля *S. pneumoniae* возрастает до 13 – 74% [4, 87].

Согласно полученным данным из разных регионов России, среди детей Хабаровского края носоглоточное носительство *S. pneumoniae* достигало уровня 36-50%, в г. Пермь он чаще выделялся у медицинских работников (19,1%), курсантов МВД (16%), доноров (9,3%) [127, 140]. В этиологической структуре внебольничных бактериальных пневмоний у детей *S. pneumoniae* принадлежит от 65% до 85% случаев [73, 118]. По данным зарубежных авторов, этот возбудитель ответственен за 25 – 35% всех внебольничных и 3 – 5% госпитальных пневмоний [155, 163, 178, 188, 192, 206, 217]. Так, до введения вакцинации против пневмококковой инфекции в США ежегодно отмечали 1250 случаев госпитализации с пневмониями на 100 тыс. детей до 2 лет и 460 случаев на 100 тыс. детей 2 – 4 лет [14]. В странах Европы в «довакцинальный» период показатель заболеваемости пневмониями у детей до двух лет жизни колебался от 370 до 1010 на 100 тыс. детей в Германии, от 160 до 1080 на 100 тыс. детей в Испании, Франции и Великобритании [162, 180, 183, 188, 220, 221, 232, 241]. В Норвегии заболеваемость пневмониями составляла 421 на 100 тыс. детей до 2 лет

и 328 на 100 тыс. детей до 5 лет. Особенно высокая частота пневмонии у детей первых пяти лет жизни отмечалась в Японии – 1970 на 100 тыс. детей [14].

В Российской Федерации пневмококк вызывает до 70% пневмоний. Из 500 тыс. случаев пневмоний в год пневмококковую этиологию имеют 76% взрослых и около 90% детей в возрасте до 5 лет [86, 118, 124, 138]. По данным Роспотребнадзора, мониторинг роста заболеваемости пневмококковой пневмонией в России в 2015 году, показал увеличение данного показателя на 7,7% (2015 г. – 5,46 на 100 тыс. населения; 2014 г. – 5,07; 2013 г. – 4,78. Максимальный показатель зарегистрирован среди детей 1 – 2 лет – 18,42 на 100 тыс. населения) [61]. До начала массовой иммунизации против пневмококковой инфекции, заболеваемость внебольничными пневмониями детей первого года жизни в 2013 году составила 1216 на 100 тыс., детей в возрасте 1 – 2 лет – 1444 на 100 тыс. В 2015 году отмечено снижение заболеваемости внебольничной пневмонией по сравнению с 2013 годом на 9,3% среди детей первого года жизни и на 7,9% в возрастной группе 1 – 2 лет (1103 и 1331 на 100 тыс. соответственно).

По мнению ряда авторов, уровень заболеваемости внебольничной пневмонией может достигать 31,3 на 1000 населения в год [14]. Ежегодно пневмококковой пневмонией болеет около 39 тыс. детей в возрасте до 5 лет, отитами пневмококковой этиологии – свыше 713 тыс. детей [86, 156]. Удельный вес пневмококковых отитов и синуситов у детей варьирует от 34% до 60% [14, 92, 104, 174, 223, 249]. Они являются ведущей патологией верхних дыхательных путей у детей и частой причиной снижения слуха. По оценке ВОЗ, на один случай пневмококкового менингита приходится 24 случая пневмококковой бактериемии, 132 пневмококковой пневмонии и 3750 случаев острого среднего отита [176].

### **1.5. Современные принципы лечения и профилактики хронических воспалительных заболеваний носоглотки**

Проблема лечения и реабилитации хронических очаговых инфекций ЛОР-органов всегда находилась в центре внимания врачей-клиницистов [36, 52, 56, 59].

Особую актуальность она приобрела в последние десятилетия, когда на фоне экологической ситуации, тенденции к росту рецидивирующей респираторной патологии, широкого применения антибиотиков, все чаще имеют место случаи вторичной иммунной недостаточности, способствующей хронизации воспалительного процесса [1, 22, 41, 45, 48, 60, 63, 77, 132, 137, 153].

Известно, что ведущая роль всей лимфоидной ткани носоглотки – создание иммунного барьера слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Именно в лимфоидной ткани носоглотки у детей происходят непрерывные процессы, обеспечивающие нормальное функционирование факторов местного иммунитета [6, 37, 52]. В настоящее время основной объем вмешательств в детской оториноларингологии составляют аденотомии, которые уже более 100 лет являются радикальным способом лечения патологии лимфаденоидного глоточного кольца [6, 19, 36, 83, 115, 116]. Между тем, необоснованное удаление лимфоидных образований может привести к формированию иммунодефицитных состояний. В этой связи, вопрос об аденотомии в обязательном порядке должен быть рассмотрен только при отсутствии, либо при кратковременном эффекте от 1-2 курсов консервативного лечения [37].

Среди основных принципов оздоровления данной категории больных особое внимание уделяется санации очагов хронических инфекций, как ребенка, так и родителей, рациональному режиму дня, уменьшению влияния провоцирующих факторов, ограничение воздействия на ребенка вредных привычек родителей, нормализации микрофлоры кишечника, использование адаптогенов и биогенных стимуляторов. Реабилитационные программы, включающие физиотерапию, диетотерапию, лечебную физкультуру и массаж, позволяют значительно улучшить результаты лечения [15, 19, 20, 39, 52, 58, 74, 96, 111, 151].

Выделяют три основных направления в лечении и профилактике хронических заболеваний ЛОР-органов: этиопатогенетическую терапию, иммунотерапию и вакцинопрофилактику [15, 20, 49, 53, 55, 75, 90, 131, 134, 151, 186, 216].

Традиционно, этиопатогенетическая терапия, при заболеваниях ЛОР-органов, во многих случаях требует назначения антибиотиков целенаправленного действия, спектр активности которого, как минимум должен включать *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. Catarrhalis* и *S. Pyogenes* [32, 78, 105, 109, 153, 156]. Тем не менее, в любом случае, применение любых антибактериальных препаратов приводят к выработке устойчивых штаммов, способствуют наслоению суперинфекций, негативно влияют на иммуногенез, часто сопровождаются дисбактериозом. В результате воздействия на индигенную микрофлору носоглотки, возникает риск последующей колонизации патогенной микрофлорой [70, 77, 151, 153, 250]. В этой связи, при необходимости проведения этиотропного воздействия, целесообразно применение местной антибактериальной терапии. При назначении системного антибиотика предпочтение отдают Амоксициллину, его комбинации с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз, или цефалоспорином 2-го поколения. К препаратам резерва относят цефалоспорины 3-го поколения, азитромицин и кларитромицин [22, 78, 152].

Некоторые авторы, в связи с высокой частотой побочных эффектов антибактериальной терапии, считают целесообразным использование лечебных бактериофагов. При этом, терапевтический эффект создаётся посредством селективной эрадикации патогенного возбудителя при минимальном воздействии на индигенную микрофлору [59]. Отмечают их высокую специфичность к определенным микроорганизмам, положительное влияние на мукоцилиарный клиренс, минимальный риск развития побочных явлений и отсутствие аллергических реакций.

Поскольку биоплёнки локализуются непосредственно на ЛОР-органах, считается, что пациенты с хроническими заболеваниями верхних дыхательных путей нуждаются в местной муколитической терапии. Препараты с муколитическим, секретомоторным и секретолитическим эффектами, благодаря комбинированному воздействию, считаются одними из важных компонентов комплексной терапии воспалительных заболеваний носоглотки [37, 42, 52, 58, 154, 181]. Использование местных муколитиков и топическое комбинированное

лечение, при рецидивирующих и хронических инфекциях верхних дыхательных путей, по мнению Т.И. Гаращенко (2016) можно считать терапией первого выбора.

В некоторых работах особое внимание уделено использованию ирригационной терапии. Преимуществом данного метода считается устранение основной причины воспалительного процесса с поверхности слизистой оболочки полости носа и носоглотки – вирусов, бактерий, аллергенов и др. микрочастиц. Полагают, что ирригация полости носа у пациентов с острыми и хроническими риносинуситами помогает уменьшить эндоскопические признаки заболевания и клиническую симптоматику [12, 136].

Для уменьшения инфекционной заболеваемости, активно используется назначение неспецифической иммунопрофилактики: препаратов растительного и синтетического происхождения, бактериальных вакцин, интерферонов [5, 11, 15, 29, 67, 69, 80, 186]. Некоторые исследователи указывают на положительную результативность при использовании препаратов с вакциноподобным действием – бактериальных лизатов. Показан их лечебный эффект в сокращении частоты обострений, нормализации микробиоценоза носоглотки, активировании местного гуморального иммунитета ткани носоглотки в терапии хронических синуситов, тонзиллофарингитов и рецидивирующих отитов [54, 99].

Имеются данные о пользе применения пробиотиков. Считается, что пробиотические микроорганизмы обладают иммуномодулирующим действием, способны создавать конкуренцию с патогенными бактериями за адгезию к слизистым оболочкам и питательные вещества, производить антимикробные субстанции, блокирующие рост патогенов, и ограничивать их вирулентность. На фоне терапии пробиотиками снижается частота РРИ, острых средних отитов, потребность в антибиотикотерапии у детей раннего возраста [40, 182, 190, 230, 253].

Ряд работ отражает эффективность применения иммуномодуляторов для профилактики и терапии больных с хроническими заболеваниями носоглотки [10, 33, 34, 55, 81, 100, 125, 186]. В результате возрастающей роли условно-патогенной

микробной флоры в возникновении частых РРИ, значительного роста антибиотикорезистентных  $\beta$ -лактамазапродуцирующих штаммов, включение иммуномодуляторов в комплексную терапию ХВЗН позволяет обеспечить локализацию очагов инфекции, уменьшить потребность в антибактериальных и противовоспалительных препаратах (М.Р. Богомильский, Т.П. Маркова, 2014; Т.И. Гаращенко, 2016) [56, 90, 97, 125, 187].

Ряд авторов, акцентируют внимание о весомом влиянии на заболеваемость ОРИ, у детей с ХВЗН, профилактического использования индукторов ИФН [2, 16, 23, 30, 33, 34, 43, 46, 67, 108]. Арсенал индукторов синтеза ИФН, представленный на фармакологическом рынке весьма разнообразен. Их использование рекомендуется не только в лечении и профилактике вирусных инфекций, а также для подготовки к вакцинации [47, 129, 139].

Наиболее широко в педиатрической практике применяются рекомбинатный альфа-2b-ИФН, обладающий антиоксидантным эффектом за счет входящих в его состав витаминов С и Е, и препарат в релиз-активной форме, обладающий двойным механизмом действия (иммуномодулирующим и противовирусным). Так, по данным некоторых авторов, при вакцинации против гриппа детей с разнообразной аллергологической патологией, проведение профилактического курса релиз-активного препарата, начатое в предвакцинальный период (за 10–14 дней до предполагаемой вакцинации), позволило увеличить долю детей, подлежащих вакцинации за счет снижения заболеваемости ОРИ в 1,6 раза. Благодаря прямому влиянию на конформацию молекул ИФН- $\gamma$  и рецептора к ИФН- $\gamma$ , препарат повышает их функциональную активность. Действуя в начале и разгаре вирусной инфекции, релиз-активный препарат значительно повышает продукцию ИФН- $\gamma$  и ИФН- $\alpha/\beta$ . При этом он способствует восстановлению баланса Th1- и Th2-активностей в организме, что особенно важно для применения у больных с atopией [47]. Использование виферонотерапии в предвакцинальном периоде против кори и эпидемического паротита у часто и длительно болеющих детей способствовало снижению интеркуррентных заболеваний, уменьшению нежелательных реакций в поствакцинальном периоде, созданию специфического

иммунитета за счет быстрого формирования и снижения уровня антител к вирусу кори и эпидемического паротита [79].

В число наиболее часто используемых по эффекту терапевтического воздействия препаратов с иммуномодулирующим действием, относят препарат азоксимера бромид (род. *Azoximeri bromidi*) [65]. Различные источники литературы указывают на детоксирующий, антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект препарата [50, 76, 139]. *Azoximeri bromidi* оказывает неспецифическое защитное действие от широкого спектра патогенов. Его включение в комплексную терапию у детей, с хронической воспалительной патологией ЛОР-органов, способствует сокращению сроков лечения, снижению частоты рецидивов и осложнений, нормализует показатели иммунного статуса [65]. Отмечено улучшение клинического состояния пациентов, уменьшение размеров ГГМ, снижение частоты и тяжести течения ОРВИ в 2 – 4 раза с активацией показателей местного иммунитета и неспецифических факторов защиты слизистых, уменьшение бактериальной колонизации слизистой оболочки ВДП.

Между тем, некоторые авторы не отмечают значимого стабильного эффекта реабилитационных мероприятий неспецифической профилактики в контроле над высокой степенью частоты РРИ и хронических воспалительных процессов ЛОР-органов. Отмечено, что наблюдается положительный терапевтический эффект в виде сокращения длительности заболевания и предотвращения развития осложнений, однако он носит кратковременный характер. В этой связи, предпочтение отдают вакцинации, как одного из основных компонентов патогенетического лечения данной группы детей [24, 73]. За последнее время, достигнут прогресс в отношении специфической профилактики РРИ детей с очагами хронического воспаления в носоглотке [38, 49, 73, 135]. Однако попытки разрешить проблему повышенной респираторной заболеваемости данной категории больных вакцинированием против гриппа и др. инфекций не способно в полной мере решить данную проблему [35, 216, 240].

## **1.6. Значение специфической профилактики пневмококковой инфекции в комплексе лечебно-профилактических мероприятий.**

### **Преимущества вакцины «Превенар13»**

За последнее десятилетие многими авторами неоднократно были сделаны попытки сформировать универсальные подходы к лечению и реабилитации пациентов с хроническими очагами инфекции в носоглотке [36, 52, 54, 56, 58, 59, 76, 77, 78, 115, 141]. Однако, несмотря на имеющийся большой арсенал фармакологических средств, и методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вирусно-бактериальной этиологии, количество таких детей по-прежнему остается на стабильно высоком уровне [18, 52, 67, 244].

В комплексе лечебно-профилактических мероприятий, учитывая важную роль иммунных нарушений в механизмах развития патологии ЛОР-органов, специфическая профилактика против пневмококковой инфекции вызывает особый интерес, как наиболее перспективный метод, включающий эффективную и безопасную элиминацию патогена с нормализацией собственных защитных свойств лимфоидной ткани носоглотки [4, 5, 14, 44, 66, 73, 82, 87, 124, 130, 175, 210, 212, 226]. При этом особо заслуживает внимание роль местного иммунитета в защите организма от различных патогенных факторов, возможности «эксплуатации» собственной мукозальной иммунологической системы против инфекционных агентов [48, 110, 212, 239, 251].

Между тем, обязательным условием максимальной эффективности программы иммунизации является выбор вакцины с наиболее широким охватом актуальных серотипов возбудителя [64, 127, 133, 166, 176, 200, 220, 229, 239, 247]. ВОЗ, Европейская медицинская ассоциация (ЕМА), Центр по контролю заболеваний и профилактики в США (CDC), Российское респираторное общество, Союз педиатров России рекомендуют начинать вакцинацию против пневмококковой инфекции с вакцины «Превенар13» [14, 85, 168, 179, 222].

Среди всех пневмококковых конъюгированных вакцин в состав «Превенар13» входят полисахариды 13 серотипов пневмококка, обеспечивая

самый широкий охват особо актуальных серотипов (1, 3, 5, 6А, 7F и 19А). Каждый из серотипов вакцины, конъюгирован с белком (дифтерийный анатоксин CRM197) и вызывает Т-зависимый (клеточный) иммунный ответ, выработку В-лимфоцитов и формирование иммунологической памяти [14]. Составу «Превенар13» соответствуют 89% циркулирующих пневмококков в мире [168, 174, 192]. В 2015 году по данным российских исследователей результаты типирования *S. pneumoniae* показали, что 76% пневмококковых изолятов перекрывается серотипами, входящими в «Превенар13» [14, 130]. Эффективность применения «Превенар13» в отношении лидирующих серотипов пневмококков доказана в 90-100% случаев [168, 169, 200, 240].

Установлено, что у детей с острой пневмонией на 93% преобладают штаммы пневмококков, входящих в состав «Превенар13» [14]. При анализе структуры пневмококков, выделенных из жидкости среднего уха у пациентов со средним отитом, совпадение спектра серотипов составило 93,8% для «Превенар13» [104, 174]. В исследовании, проведенном в Санкт-Петербурге, ожидаемая эффективность «Превенар13» у детей с острым отитом и пневмонией, оценена на 95%. Эффективность «Превенар13» по снижению пневмококковых отитов отмечена в 83%, а по снижению частоты отитов любой этиологии в 35%. Параллельно снижению уровня заболеваемости данной инфекцией происходит уменьшение частоты респираторных инфекций другой этиологии, включая грипп и ОРИ [62, 140, 144, 222].

В работах ряда авторов представлен опыт использования различных высокоэффективных и безопасных схем иммунизации [13, 73, 82, 101, 144, 194, 221, 238]. Так, О.А. Салкина (2012) приводит результаты универсальной (ПКВ7: 2+1) и комбинированной (2ПКВ7 + ППВ23) схем иммунизации у детей групп риска. В популяции детей, вакцинированных по данным схемам, отмечено сокращение количества внебольничных пневмоний любой этиологии в 6,8 раз, острых средних отитов – в 3,5 раза, ОРЗ – в 1,3 раза [101].

В настоящее время констатирована высокая эффективность применения вакцины «Превенар13» при использовании схемы 3+1 [14, 172]. Дополнительным

преимуществом вакцины «Превенар13» является создание общественного иммунитета среди непривитого населения, за счёт снижения уровня назофарингеального носительства при массовой вакцинации детей раннего возраста, с формированием местного иммунитета слизистых оболочек [133]. В 2015 году по данным Федеральной службы Роспотребнадзора отмечено снижение показателей частоты носоглоточного носительства пневмококков среди групп детей, посещающих ДДОУ в 2 раза [61].

Эффект вакцинации за рубежом в отношении частоты инвазивных форм пневмококковой инфекции составил 80% – 95% [192, 231]. Констатировано снижение различных клинических форм пневмококковой инфекции, снижение носительства вакцинальных серотипов, выраженный стойкий «популяционный эффект» и экономическая эффективность в США, Англии, Уэльсе, Норвегии, Израиле, Франция, Уругвае, Аргентины, ЮАР [44, 163, 165, 171, 175, 192, 194, 205]. Во Франции, Испании, Нидерландах, Швеции, Греции, Дании отмечено снижение пневмококковых инфекций на 70% [165, 166, 178, 193]. Уровень заболеваемости в Норвегии снизился с 47,1 до 13,7 на 100 тыс. детей первого года жизни, в Испании – на 64,3% у детей до 1 года и на 39,7% - у детей от 1 до 2-х лет [174, 210].

Оценка эффективности затрат на вакцинацию «Превенар13» детей первого года жизни и анализ влияния массовой вакцинации на бюджет Российской Федерации составила 76,6% в отношении инвазивных инфекций и 23,7% в отношении острого среднего отита. Прогнозирование при внедрении ежегодной массовой вакцинации против пневмококковой инфекции в России показало: общий экономический эффект программы массовой вакцинации через 5 лет составит – 39,19 млрд. рублей, прямые затраты уменьшатся на 19,69 млрд. рублей, соответственно косвенные затраты (выплата пособий по временной нетрудоспособности) сократятся на 37,4 млрд. рублей [123].

## Глава 2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре подготовки врачей первичного звена здравоохранения (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Н.И. Тарасов) ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор В.М. Ивойлов).

Исследование проводилось в период 2012 – 2015 гг. Набор, комплексное обследование пациентов, забор материала для исследования осуществлялся на базе МБУЗ «ДГКБ № 7» г. Кемерово (главный врач – Заслуженный врач РФ О.И. Кочемасова), которая является клиникой Кемеровского государственного медицинского университета. Проведение исследования было одобрено заседанием локального этического комитета №122/к от 13.11.2013 г. ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. В соответствии с законом «О персональных данных» (выписка из Федерального закона Российской Федерации от 27 июля 2006 г. N 152-ФЗ «О персональных данных») родители пациентов, в качестве законных представителей, заполняли информированное согласие. Указанный документ состоял из разрешения на осмотр ребёнка и ознакомление с медицинской документацией; разрешения на хранение и обработку персональной информации, исключительно в медицинских и научных целях, с учётом сохранения врачебной тайны и соблюдения нормативно-правовых документов РФ, а также согласия на проведение вакцинации против пневмококковой инфекции и на приём иммуномодулирующего препарата для подготовки к вакцинации. Все участники исследования, были проинформированы о научной стороне проблемы, и дали своё согласие на дальнейшее сотрудничество.

#### 2.1. Дизайн, объект и объём исследования

В работе использован проспективный метод оценки профиля безопасности и клинико-иммунологической эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с очагами хронической инфекции в

носоглотке. В проспективном сравнительном открытом рандомизированном исследовании предполагалось изучить эффективность и безопасность вакцинального процесса с использованием и без использования методов предвакцинальной подготовки, комплекса клинико-лабораторных методов исследования, с учетом клинических особенностей детей, имеющих хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов.

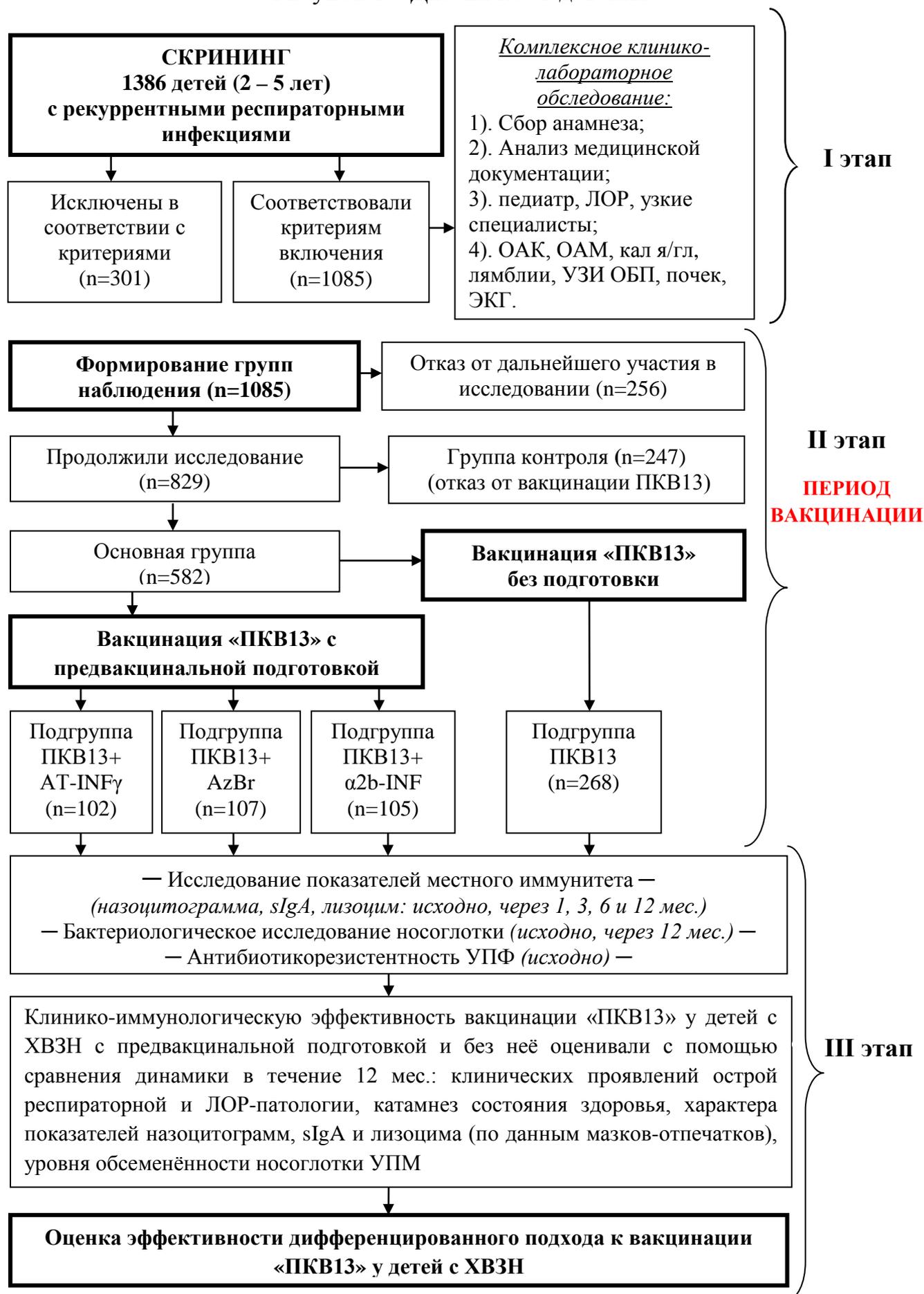
Критерии включения: *возраст 2–5 лет 11 мес. 29 дней; наличие хронических воспалительных заболеваний носоглотки (аденоидит, тонзиллит, сочетанные очаги носоглоточной инфекции) и сопряжённого с ними ОСО; рецидивирующие острые респираторные инфекции (более 5 раз в год); добровольное информированное согласие родителей на участие в исследовании, проведение вакцинации, на приём иммуномодулирующего препарата для подготовки к вакцинации.*

Критериями исключения *являлось наличие признаков острых инфекционных заболеваний; манифестация ХВЗН после включения в исследование; наличие врождённой и хронической соматической патологии (ССС, органов дыхания, мочеполовой, костно-мышечной систем и пороков развития); подозрение на гастроэзофагеальный рефлюкс; вакцинация в течение предшествующего месяца; лекарственная или иная зависимость, приём исследуемого препарата в течение 3-х месяцев до включения в исследование.*

Критерии выхода из исследования: *отказ родителей и/или ребёнка от дальнейшего участия в исследовании, если родители ребёнка считают, что исследование наносит ему вред; появление в процессе исследования критериев исключения.*

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования работа выполнена в **три этапа** (рис. 1). **На первом этапе** по типу скрининга осмотрено 1386 детей с рекуррентными респираторными инфекциями, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинической сети МБУЗ «ДГКБ № 7» и постоянно проживающих в областном центре Кузбасса – г. Кемерово с развитой угольной, химической и металлургической промышленностью.

Рисунок 1 – Дизайн исследования



На основании критериев включения и исключения были отобраны 1085 детей. Всем детям на данном этапе исследования проводилась оценка клинико-функционально-лабораторного статуса. Комплексное обследование включало: сбор анамнеза, анализ медицинской документации, объективный осмотр педиатра, оториноларинголога, лабораторно-инструментальное исследование. По показаниям проводились консультации аллерголога, иммунолога, кардиолога, эндокринолога, инфекциониста и др.

На всех детей были составлены персональные карты-анкеты с фиксированными в них данными объективного осмотра. В каждой статистической карте анализировался паспортный раздел (возраст, пол, место жительства, жилищно-бытовые условия пребывания, состав семьи, образование родителей). Сбор данных анамнеза жизни и заболевания проводился во время беседы с законным представителем ребёнка, анкетирования, а также путём выкопировки сведений из медицинской документации (учетная форма № 112/у «История развития ребёнка», форма № 026/у-2000). Виды и объём исследований на I этапе отражены в таблице 1.

Таблица 1 – Виды и объём проведённых исследований на I этапе

<b>Виды исследования</b>	<b>Объём</b>
Анкетирование родителей (анкета состояния здоровья ребенка)	<b>1085</b>
Оценка физического (вес, рост), нервно-психического развития	<b>1085</b>
Эндоскопический контроль носоглотки на аппарате «ELEPS»	<b>1085</b>
Общие клинические анализы крови, мочи, кал я/гл, лямблии, УЗИ ОБП, почек, ЭКГ	<b>1085</b>
Оценка состояния здоровья	<b>1085</b>

С целью выявления причин, способствующих возникновению ХВЗ ЛОР-органов, оценивали генеалогический, биологический, социальный анамнез, выявляли факторы, способствующие формированию хронических очагов инфекции ЛОР-органов. Учитывали особенности периода новорожденности, физическое развитие до участия в исследовании, функциональное состояние, резистентность организма по уровню острой заболеваемости. Проводили

подробное описание данных о неврологическом диагнозе у ребёнка после рождения, применение антибактериальной терапии по поводу инфекционных заболеваний.

Из медицинской документации (форма № 112/у, № 026/у-2000) брались сведения об осмотре в декретированные сроки врачами-специалистами: невролога, окулиста, хирурга, ортопеда, психиатра, стоматолога, гинеколога, андролога, логопеда (Приказ МЗ РФ №1346н от 21.12.2012г. «О порядке прохождения несовершеннолетними медицинских осмотров, в том числе при поступлении в образовательные учреждения и в период обучения в них»; зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013г. № 27961).

При клиническом осмотре педиатра и оториноларинголога оценивался объективный статус ребёнка с выявлением ХВЗ носоглотки. Показатели физического развития во все возрастные периоды определяли согласно требованиям методических рекомендаций – Сборник материалов (выпуск VI) «Физическое развитие детей Российской Федерации» (под редакцией А.А. Баранова, В.Р. Кучмы, 2013г.). Нервно-психический статус до 4х-летнего возраста, оценивался в соответствии с рекомендациями Г.В. Пантюхина, К.Л. Печоры и Э.Л. Фрухт (1996г.), с определением групп нервно-психического развития. Оценку нервно-психического развития детей старше 4-х лет проводили согласно приказу МЗ РФ от № 621 от 30.12.2003г.

Анализ заболеваемости проводили согласно «Международной классификации болезней, травм и причин смерти X пересмотра» (МКБ-10). Степень резистентности организма изучали по числу острых заболеваний, перенесённых ребёнком в течение года (А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, 1986г.).

Лабораторные исследования проводились на базе МБУЗ «ДГКБ № 7» г. Кемерово. Комплекс лабораторно-инструментальных исследований включал: общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кала на яйца гельминтов, цисты лямблий, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), почек и мочевого пузыря, электрокардиография (ЭКГ).

Комплексная оценка состояния здоровья детей проводилась в соответствии с приказом № 621 МЗ РФ от 30.12.03г. «О комплексной оценке состояния здоровья детей»: наличие или отсутствие функциональных нарушений и хронических заболеваний; функциональное состояние основных органов и систем; резистентность и реактивность организма; уровень и гармоничность физического и нервно-психического развития.

Законным представителям детей, завершивших первый этап (n=1085), на **втором этапе** была предложена вакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной «Превенар13» (PfizerInc., США), как пациентам группы высокого риска по развитию неинвазивных форм пневмококковой инфекции. Родители 256 детей отказались от дальнейшего участия в исследовании. Из оставшихся 829 пациентов было сформировано 2 группы наблюдения. Основным критерием формирования групп на втором этапе, была абсолютная идентичность обследуемых по клинико-anamnestическим данным, структуре заболеваний ЛОР-органов, острой заболеваемости респираторного тракта, физическому развитию и состоянию здоровья.

В возрастной структуре доминировали дети с 3-х до 4-х лет – 42,9% (355 человек), дети в возрасте 5 лет составили 34,4% (285 человек), младше 3-х лет – 22,7% (189 человек). Средний возраст участников исследования –  $3,67 \pm 1,34$  лет. Распределение по гендерному признаку составило: мальчиков – 420 (50,7%), девочек – 409 (49,3%) (табл. 2).

Таблица 2 – Распределение детей по возрасту и полу

Возраст (лет)	Количество детей по возрастам					
	Девочки		Мальчики		Всего	
	N	%	N	%	N	%
2	94	22,9	95	22,7	189	22,7
3	96	23,4	96	23	192	23,2
4	81	19,7	82	19,6	163	19,7
5	140	34	145	34,7	285	34,4
Итого	409	100,0	420	100,0	829	100,0

**Основную группу** (582 человека) составили пациенты, законные представители которых согласились на вакцинацию «ПКВ13». Для более детального анализа дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13», методом случайной рандомизации (по дням недели), дети основной группы были разделены на четыре подгруппы: с предвакцинальной подготовкой и без неё. В программе подготовки (схема терапии) и проведения вакцинации, для профилактики развития РРИ и обострений ХВЗН, применялись современные противовирусные и иммуномодулирующие препараты, имеющие многофакторное воздействие.

— **подгруппа ПКВ13** (268 человек) – дети с ХВЗН, получившие вакцинацию «ПКВ13» и отказавшиеся от предвакцинальной подготовки (приём иммуномодулирующего препарата);

— **подгруппа ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$**  (102 человека) – дети с ХВЗН, получившие вакцинацию «ПКВ13» на фоне профилактического применения релиз-активного препарата «аффинно очищенных» антител к ИФН- $\gamma$ ;

— **подгруппа ПКВ13+AzBr** (107 человек) – дети с ХВЗН, получившие вакцинацию «ПКВ13» на фоне азоксимера бромиды (Azoximer bromide);

— **подгруппа ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН** (105 человек) – дети с ХВЗН, получившие вакцинацию «ПКВ13» на фоне рекомбинантного альфа-2b-ИФН.

**Группу контроля** (247 человек) составили дети с ХВЗН, не получившие вакцинацию «ПКВ13» (согласились участвовать в исследовании, но отказались от вакцинации).

**На третьем этапе** в течение 12 месяцев осуществлён катамнез за детьми выделенных групп. На данном этапе была проведена сравнительная оценка клинико-иммунологической эффективности иммунизации «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё. Уточнялись анамнестические сведения, анализ состояния здоровья, наличие отклонений, показатели заболеваемости, перенесённые заболевания за год, предшествующий вакцинации и в течение года после. Сравнивали динамику показателей антропометрических данных, изменение удельного веса детей с дисгармоничным физическим развитием,

оценивали клинические проявления острой респираторной и ЛОР-патологии, характер показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима (по данным мазков-отпечатков), уровень обсеменённости носоглотки УПМ.

Учитывая, что микробиота носоглотки и местный иммунитет, играют огромную роль в рецидивировании хронического воспаления в носоглотке, проводилось исследование клеточного состава назального секрета, sIgA и лизоцима (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.), бактериологическое обследование зева и носа (исходно и через 12 мес.). Для изучения показателей местных факторов защиты применяли методы, исключающие необходимость забора крови, которые негативно воспринимаются родителями и детьми.

Динамику значений параметров местного иммунитета и микробиоценоза носоглотки детей с ХВЗН сравнивали с аналогичными показателями у 50 практически здоровых детей, результаты лабораторных исследований которых, позволили определить референтные величины содержания местных факторов защиты и биоценоза носоглотки в носоглоточных секретах. Группа была сформирована из детей, в возрасте 2 – 5 лет, посещающих ДДОУ г. Кемерово. В качестве дополнительных критериев включения в группу условно здоровых детей (помимо возраста и согласия родителей) учитывали отсутствие:

- *хронической воспалительной патологии в носоглотке;*
- *рецидивирующих острых респираторных инфекций (<4 раз в год).*

Для установления распространённости носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке, проведено микробиологическое исследование мазков из носа и зева с определением чувствительности к антибиотикам. Забор материала со слизистой носа и зева проводился в период клинического благополучия при отсутствии признаков острых заболеваний и/или рецидива хронической ЛОР-патологии, что позволило трактовать результаты микробиологического исследования как бактерионосительство.

Схема обследования и наблюдения состояла из 5-ти визитов, предусматривающих комплекс клинических и лабораторных обследований в динамике (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.) (табл. 3).

Таблица 3 – Схема обследования и наблюдения

<b>Перечень мероприятий</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
Подписание информированного согласия	X				
Проверка критериев включения	X				
Проверка критериев исключения	X	X	X	X	X
Сбор медицинского анамнеза	X	X	X	X	X
Физикальное обследование	X	X	X	X	X
Микробиологическое обследование	X				X
Забор образца назального секрета для исследования показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима	X	X	X	X	X
<b>Вакцинация «Превенар13»</b>	X				
Регистрация нежелательных явлений		X	X	X	X

**1** — Визит 1-й: день 0. Вакцинация; **2** — Визит 2-й: день 30-й после вакцинации;  
**3** — Визит 3-й: день 90-й после вакцинации; **4** — Визит 4-й: день 180-й после вакцинации;  
**5** — Визит 5-й: день 365-й после вакцинации.

Виды и объём исследований на III этапе отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Виды и объём проведённых исследований на III этапе

<b>Виды исследования</b>	<b>Объём</b>
Оценка физического развития (вес, рост)	<b>829</b>
Эндоскопический контроль носоглотки на аппарате «ELEPS»	<b>829</b>
Оценка состояния здоровья	<b>829</b>
Иммунологические исследования: метод радиальной иммунодиффузии по G. Manchini (1965): sIgA (назальный секрет)	<b>4195</b>
Определение неспецифических факторов защиты: активность лизоцима нефелометрическим способом по методу В. Г. Дорофейчук (1968)	<b>4195</b>
Назоцитогрaмма (А.Я. Осин, Л.А. Матвеева, 1993)	<b>4195</b>
Бактериологическое исследование носоглотки, антибиотикорезистентность УПФ	<b>1708</b>

## 2.2. Лабораторно-инструментальное исследование верхних дыхательных путей

### 2.2.1. Эндоскопический контроль

Специальные методы эндоскопического исследования включали обследование ЛОР-органов. Эндоскопический контроль состояния носоглотки осуществляли при помощи эндоскопической видеосистемы Karl Storz, при необходимости проводили осмотр полости носоглотки жесткими эндоскопами с полями зрения 70 и 0 градусов.

### 2.2.2. Цитологические исследования слизистой носа

Назоцитогамму выполняли путем взятия мазка ватным тампоном со слизистой оболочки носа. Затем проводили отпечаток с ватного тампона на предметное стекло. После просушивания мазка-отпечатка его фиксировали в течение 15 мин с помощью 96% этанола. Далее мазки подвергали окрашиванию по Романовскому – Гимзе. Микроскопию мазков осуществляли с использованием иммерсии при увеличении 1000 (окуляр x 10, объектив x 100). Цитологический анализ выполняли в динамике: до вакцинации, затем через 1, 3, 6 и 12 мес. после неё. Подсчёт содержания основных популяций клеток в назоцитогаммах проводили по общепринятым правилам при исследовании 100 клеток; полученные результаты выражали в относительных величинах (%). В общих цитогаммах назального секрета оценивали число клеток цилиндрического и плоского эпителия, эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов. Адсорбционную способность клеток плоского эпителия определяли по индексу адсорбции плоского эпителия (АПЭ), оцениваемого в % :  $АПЭ = \frac{П_A}{П_0} + П_A \times 100$ , где  $П_A$  – число клеток плоского эпителия с адсорбированной микрофлорой;  $П_0$  – число неадсорбирующих клеток. Для количественной оценки процессов фагоцитоза рассчитывали индекс фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН) :  $ФАН =$

$n_{ph}/(n_{ph} + n_0)$ , где  $n_{ph}$  – число фагоцитирующих клеток,  $n_0$  – число нефагоцитирующих клеток; результат выражали в условных единицах.

### 2.2.3. Исследование содержания sIgA и лизоцима назального секрета

Оценку активности содержания sIgA осуществляли методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по Г. Манчини (1965г.). Для получения материала из полости носа пациенту в каждый носовой ход на 10 минут вводили увлажнённые ватные тампоны, которые после извлечения помещали обратно в стерильный флакон. Предварительно перед забором стерильные ватные тампоны заливали 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Флаконы с материалом центрифугировали со скоростью 2 тысячи об/мин в течение 10 минут и полученное содержимое хранили в условиях холода при температуре – 20°C. Метод исследования предполагал использование моноспецифической антисыворотки и эталон с известным содержанием антигена (sIgA). Тест-антиген и разведения растворов, исследуемых на наличие данных антигенов (sIgA), помещали в лунки, вырезанные рядами в пластинке геля, куда предварительно вносили соответствующую специфическую антисыворотку. Антигены (IgA) диффундировали в гель и, соединив со специфическими антителами, формировали кольца преципитации, диаметры которых зависели от концентрации sIgA в лунках. Полученные результаты использовали для построения калибровочной кривой, выражающей зависимость диаметров преципитатов от концентрации тест-антигена, и по этой кривой в исследуемой биосреде определяли концентрацию sIgA. Результаты исследований содержания sIgA выражали в г/л.

Изучение активности лизоцима в назальном секрете проводилось нефелометрическим способом по методу В. Г. Дорофейчук (1968), основанном на способности лизоцима растворять взвесь эталонного штамма *Micrococcus lysodenticus*. В качестве материала использовали мазки-отпечатки со слизистой

оболочки носа, для чего в обе половины носа вводили стерильные ватные тампоны. Полученный натант использовали для исследования.

Лизоцим (муколитический фермент мукопептид-N-ацетилмурамил-гидролаза) – антибактериальный агент, фермент класса гидролаз, разрушающий клеточные оболочки бактерий путем лизиса клеточной мембраны грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов, обладает также противовирусной активностью. Для исследования использовали тест-культуры *Micrococcus lysodenticus* (ML). В основе нефелометрического метода определения лизоцимной активности лежит свойство лизоцима лизировать мукополисахариды клеточных стенок эталонного штамма ML. Из тест-культуры ML готовили взвесь в фосфатном буфере pH = 7,2 – 7,4. Далее фильтровали и стандартизировали по ФЭК – 56 при использовании зеленого светофильтра (длина рабочей волны 540 нм) в кювете с рабочей длиной 3 мм. При нефелометрии светопропускание исходной взвеси доводили до 20% (4 млрд. бактерий). К 1,47 мл приготовленной микробной взвеси добавляли 0,03 мл исследуемого субстрата. Пробирки выдерживали при  $t +37^{\circ}\text{C}$  в течение 60 минут и проводили нефелометрию при тех же условиях, которые соблюдали при стандартизации исходной взвеси. Активность лизоцима выражалась в процентах светопропускания. Для определения процента активности лизоцима из процента светопропускания испытуемой взвеси вычитали процент светопропускания исходной микробной взвеси (20%).

#### 2.2.4. Микробиологические методы исследования

Для оценки распространённости бактерионосительства *S. pneumoniae*, детям с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки, проводилось бактериологическое исследование, которое включало в себя посев отделяемого носоглотки на микрофлору с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание

микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ РФ № 535 от 22.04.85 г. Данное исследование проводили в бактериологической лаборатории. Забор материала производился рабочей частью стерильного одноразового аппликатора (STARSTED, Италия) с задней стенки глотки, крипт, с устья лакун небных миндалин и носовых ходов до и после (через 12 мес.) проведения вакцинации «ПКВ13». Перед забором материала, который проводили утром натощак, из стерильной упаковки извлекался тампон и касательным движением вводился в носоглотку ребёнка под контролем фарингоскопии. После забора материала аппликатор помещали в стерильную одноразовую пробирку, в которой материал доставлялся в микробиологическую лабораторию МБУЗ «Детская клиническая больница № 7» (Кемерово). Посев исследуемого материала производился на агар Columbia с 5% бараньей крови, в который для селективного выделения грамположительных кокков добавлена смесь антибиотиков CNA (колимицин + налидиксовая кислота). Транспортировка в лабораторию осуществлялась при комнатной температуре и не превышала 6 часов. Чашки инкубировали при температуре 35°C во влажной атмосфере, содержащей углекислый газ, в течение 24 часов. При первичной идентификации микроорганизмов учитывали окраску по Грамму, характер роста колоний на кровяном агаре, наличие альфа-гемолиза, чувствительность штаммов к оптохину (диск с оптохином: производитель: bioMerieux; каталожный номер – 55 912).

### *2.2.5. Антибиотикорезистентность условно-патогенной микрофлоры*

Для оценки антибиотикочувствительности (дискодиффузионный метод и метод серийных разведений) использовали наиболее широко применяющиеся в практическом здравоохранении антибиотики: пенициллин, амоксициллин, цефотаксим, цефуроксим, эритромицин, кларитромицин, клиндамицин, офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин, ко-тримоксазол, ванкомицин. Наиболее важная особенность оценки антибиотикочувствительности пневмококка – невозможность определения чувствительности к бета-лактамам антибиотикам

дискодиффузионным методом. В этой связи, для определения чувствительности к пенициллинам и цефалоспорином проводили скрининг с диском, содержащий 1 мкг оксациллина. Скрининговый метод позволяет разделить микроорганизмы на две группы: группу чувствительных и группу, в которую входят и промежуточные, и устойчивые штаммы. Антибиотикочувствительность к остальным антибактериальным препаратам определяли дискодиффузионным методом.

### **2.3. Характеристика использованной вакцины, схема иммунизации**

Проводилась моновакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной вакциной «Превенар13» (PfizerInc., США). Вакцина представлена капсулярными полисахаридами 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F и 23F, индивидуально конъюгированных с белком-носителем *CRM 197*, адсорбированные на фосфате алюминия. Белковый конъюгат является генно-модифицированной нетоксичной формой дифтерийного анатоксина. Вспомогательные вещества – алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций. Вакцина не содержит консерванта.

Значимость серотипов 3, 6А и 19А как возбудителей заболеваний пневмококковой этиологии у детей и взрослых в Российской Федерации продемонстрирована в проведенных эпидемиологических исследованиях. Вакцина формирует Т-клеточный, гуморальный ответ, иммунитет слизистых оболочек, что приводит к снижению назофарингеального бактерионосительства. Это обусловило выбор «Превенар13» для иммунизации детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке, как содержащего актуальные антигены препарата, позволяющего обеспечить максимальную эффективность иммунизации [64, 66, 82, 87, 123, 124, 130, 133].

Вакцину вводили однократно внутримышечно в разовой дозе 0,5 мл в дельтовидную мышцу плеча. До и после вакцинации против пневмококковой

инфекции дети не получали дополнительно вакцин, влияющих на заболеваемость респираторной инфекцией (противогриппозной или гемофильной). Противопоказанием для вакцинации являлось: гиперчувствительность к компонентам вакцины, в т.ч. к дифтерийному анатоксину, острые инфекционные и соматические заболевания.

#### **2.4. Методы оценки эффективности и безопасности вакцинации**

Клинико-эпидемиологическую эффективность применения специфической профилактики против пневмококковой инфекции оценивали по числу эпизодов острой респираторной инфекции (ОРИ), острого бронхита, неинвазивной пневмонии, острого среднего отита, обострений хронического тонзиллита и аденоидита (более 3-х раз в год) за предыдущий год и через 1 год после вакцинации. Все случаи развития заболевания, его продолжительность, выраженность клинических симптомов выявлялись по данным результатов анализа медицинской документации (медицинская карта форма № 112/у, № 026/у-2000). Заболеваемость детей изучали по частоте обращаемости в поликлинические учреждения города. Показатель заболеваемости ОРИ рассчитывали на 1000 детей как отношение числа (N) зарегистрированных больных ОРИ в данной группе детей к общей численности (n) группы по формуле:  $N \times 1000 / n$ .

Безопасность вакцинации оценивали по характеру течения поствакцинального периода. С этой целью регистрировались все неблагоприятные события в течение 4-х недель после иммунизации, включая легкие нежелательные реакции и присоединение интеркуррентных заболеваний (СанПиН 3.3.2342-08 – «Обеспечение безопасности иммунизации»; МУ 3.3.1879-04 – «Расследование поствакцинальных осложнений»).

Контроль состояния привитого ребенка осуществлялся в течение 3 – 4 суток после иммунизации. К легким нежелательным реакциям относили общие симптомы в виде подъема температуры тела, нарушения сна и аппетита, и

местные (локальные), такие как болезненные ощущения, гиперемия, уплотнение или отёк в месте инъекции. При отсутствии неблагоприятных событий в течение 4-х недель после иммунизации течение поствакцинального периода оценивали, как «бессимптомное». За всеми вакцинированными детьми проводилось катamnестическое наблюдение в течение 12 месяцев, что позволило оценить влияние вакцинации на заболеваемость, обусловленную *S. pneumoniae*.

## 2.5. Методы и схемы подготовки к проведению вакцинации «ПКВ13»

Эффективность предвакцинальной подготовки к проведению специфической профилактики против пневмококковой инфекции с использованием релиз-активного препарата, азоксимера бромид и альфа-2b-ИНФ оценивали по доле детей, заболевших к моменту начала вакцинации (в течение первых 10 дней до вакцинации) и в течение первого месяца после.

Критериями эффективности применения различных методов для подготовки к вакцинации были доля детей, у которых ОРИ развились в период, предшествовавший введению вакцины, а также доля детей, которым вакцинация была проведена в срок.

Эффективность применения комбинированных методов специфической и неспецифической профилактики заболеваний, ассоциированных с пневмококком, оценивали по изменению частоты развития острых респираторных инфекций (ОРИ), острых заболеваний бронхолёгочной системы и частоты рецидивов ХВЗ ЛОР-органов. Дополнительно анализировалось общее содержание клеточных элементов и соотношение их субпопуляций, активность лизоцима и секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA) в назальном секрете.

Безопасность используемых препаратов оценивалась по частоте случаев нежелательных реакций и побочных эффектов.

*а) профилактическое применение релиз-активного препарата  
«аффинно очищенных» антител к ИНФ-γ (АТ-ИНФ-γ)*

Детям, составившим группу ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  (n=102), которые готовились к проведению вакцинации «ПКВ13», за 10 дней до предполагаемой прививки назначался приём релиз-активного препарата. После вакцинации дети данной группы продолжали профилактическое применение АТ-ИНФ- $\gamma$  на протяжении 1 месяца.

Релиз-активный препарат с двойным механизмом действия (ООО Научно-производственная фирма «Материа Медика Холдинг») назначался в профилактической дозе (1 таблетка в день). Общая продолжительность приёма составила 40 дней.

*б) иммуномодулирующая терапия азоксимера бромидом  
(Azoximer bromide)*

В группе ПКВ13+AzBr (n=107) использовался метод, в котором для предвакцинальной подготовки, за 10 дней до начала вакцинации «ПКВ13», эндоназально воздействовали 0,3% водным раствором азоксимера бромидом непосредственно на глоточную миндалину. Суточную дозу назначали из расчета 0,15 мг азоксимера бромида на 1 кг веса ребёнка (в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата).

Азоксимера бромид («Иммафарма», Россия) – отечественный иммуномодулирующий препарат с широким спектром фармакологического действия – сополимер N – окси 1,4 – этиленпиперазина и (N – карбоксиэтил) – 1,4 – этиленпиперазиний бромида с молекулярной массой 100 КД. Относится к классу водорастворимых производных гетероцепных алифатических полиаминов.

Раствор для местного применения готовили из лиофилизата. Для приготовления раствора растворяли 6 мг лиофилизата в 1 мл (20 капель) дистиллированной воды или 0,9% физиологического раствора натрия хлорида или кипяченой воды комнатной температуры. Аккуратно перемешивали до получения раствора. Готовый раствор хранился в холодильнике и использовался в течение 7 суток. Раствор закапывали в носовые ходы 1 раз в день на протяжении 10 суток.

*в) профилактическое использование препарата  
рекомбинантного альфа-2b-интерферона ( $\alpha 2b$ -ИНФ)*

Альфа-2b-ИНФ применялся у 105 дошкольников в виде геля (наносился эндоназально в полости носа и на нёбные миндалины), в соответствии с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Рекомбинантный альфа-2b-ИНФ – новая лекарственная форма, разработанная ООО «ФЕРОН» (Россия). Имеющиеся научные данные характеризуют его как иммуномодулирующий препарат с выраженным противовирусным эффектом.

Профилактически препарат назначали за 10 дней перед планируемой датой вакцинации 2 раза в день. После вакцинации «ПКВ13» препарат использовался дополнительно ещё в течение 30 дней.

## **2.6. Методы статистической обработки полученных данных**

Статистический анализ результатов, полученных в ходе выполняемой работы, выполнен с использованием пакета программ STATISTICA v. 6.0 (StatSoft Inc, США). Статистическая обработка осуществлялась с использованием параметрических и непараметрических методов (Реброва О. Ю., 2006). Проверка распределения количественных признаков на нормальность осуществлена с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Количественные показатели представлены в виде средних арифметических значений (стандартное отклонение). Использовались общепринятые статистические приёмы: вычисления значений средней арифметической ( $M$ ), средней квадратической ошибки среднего значения ( $m$ ). При оценке достоверности различий между признаками с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. Сравнение долей осуществляли с использованием теста  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера ( $\phi^*$ -критерий). Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Глава 3.

## ОБЩАЯ КЛИНИКО – ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ

Влияние негативных тенденций, таких как сложные социально – экономические преобразования, нарастающая агрессия окружающей среды, особенно в крупных промышленных городах, оказывают неблагоприятное воздействие на состояние здоровья детей. Когорту наиболее часто болеющих детей, составляют «организованные» дети, имеющие в анамнезе хронические очаги инфекции в носоглотке [9, 18, 19, 56, 141].

### **3.1. Анализ клинико-anamнестических данных и факторов, способствующих рецидивированию хронического воспаления в носоглотке**

На первом этапе проводилось изучение клинико-функционально-лабораторного статуса детей с ХВЗ ЛОР-органов. Все обследуемые относились к группе высокого риска по развитию неинвазивных форм пневмококковой инфекции.

Обследованию детей предшествовало анкетирование родителей. В обследовании принимали участие только дети, воспитывающиеся в семьях: 58,1% – в полных, 41,9% детей в неполных семьях. Из них, 47% обследованных были единственным ребенком в семье, 39,6% воспитывались в семьях, имеющих двух детей, 13,4% – в семьях, имеющих 3-х детей. Анализ социального положения установил, что дети принадлежали ко всем распространённым социальным слоям населения: из семей служащих – 45,7%, из семей рабочих – 25,8%, предпринимателей – 22,2%, военнослужащих – 6,3%. Известно, что уровень образования родителей влияет на их медицинскую культуру, отношение к здоровью и выполнение рекомендаций врачей. Уровень образованности позволяет самостоятельно вырабатывать новые отношения к здоровью.

Как показало анкетирование (рис. 2), у 23% опрошенных имеется высшее образование, у преобладающей части опрошенных высшее образование имеется только у одного из родителей – 36,3%, имеют среднее специальное образование оба родителя – 24%. Среднее специальное образование один из родителей – 6,5% и у 10,2% родителей – среднее образование.

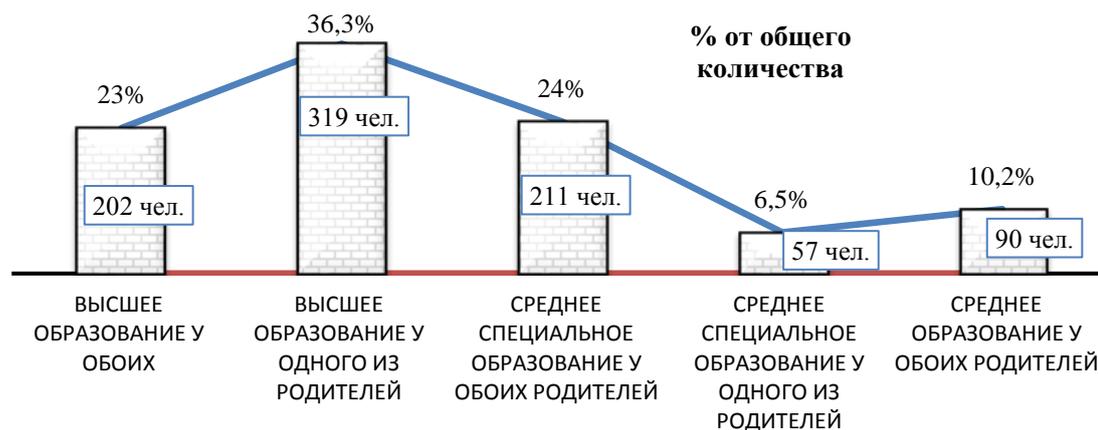


Рисунок 2 – Образовательный уровень родителей

Данные анамнеза социальных, генеалогических и медико-биологических факторов представлены в таблице 5. Среди опрошенных, практически каждая четвертая семья ( $n=191$ ) проживала в неудовлетворительных условиях (скученность, «антигенная нагруженность жилища»). Более 80% детей ( $n=688$ ) имели фактор пассивного курения. Известно, что табачный дым является причиной снижения противовирусной резистентности организма. Прежде всего, от его воздействия страдает местный иммунитет слизистых оболочек верхних дыхательных путей, угнетаются клеточные механизмы неспецифической и специфической защиты. Практически у всех обследуемых детей выявлен хотя бы один курящий член семьи. Курение родителей, причём в равной степени и отца, и матери, отмечалось у 55,4% обследуемых. В семьях, в которых часто бывают конфликты, неблагоприятный психологический климат отрицательно отражается на состоянии здоровья детей. Доля обследуемых детей в «конфликтных семьях» составила более 30% ( $n=279$ ). Изучение вопросов отношения к рациональному

режиму дня и физическому воспитанию показало, что у 64% детей (n=531) выявлено нерациональное физическое воспитание, а практически каждый третий дошкольник (30%, n=249) не соблюдал режим дня. Около половины участвующих в исследовании детей (47%, n=390) не были подготовлены к поступлению в ДДОУ, 53% детей (n=439) не имели возможности получить оздоровительные мероприятия в летний сезон.

Таблица 5 – Социальные, генеалогические и медико-биологические факторы, диагностированные у детей с ХВЗН, (n=829)

Показатели	(M±m)
1	2
<b>Социальные факторы</b>	
Неблагоприятные жилищно-бытовые условия (скученность)	23,0±10,4
Неполная семья	41,9±12,45
Фактор пассивного курения	83,0±12,52
Неблагоприятный психологический климат семьи («конфликтная семья»)	33,6±11,9
Нерациональное физическое воспитание	64,0±11,67
Несоблюдение режима дня	30,0±11,53
Образовательный статус (посещают ДДОУ)	45,5±9,55
Отсутствие подготовки ребёнка к поступлению в ДДОУ	47,0±12,52
Отсутствие оздоровительных мероприятий в летний сезон	53,0±12,52
<b>Генеалогические факторы</b>	
Заболевание ЛОР-органов родителей	56,0±12,45
Частые «простудные» заболевания родителей	28,0±11,24
Отягощённый аллергологический анамнез	30,0±11,53
Отягощённый генеалогический анамнез ХНЗЛ, с повторными острыми заболеваниями органов дыхания	19,9±10,04
<b>Медико-биологические факторы</b>	
Осложнённый акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА)	36,2±11,24
Заболеваемость гриппом или ОРВИ во время беременности	30,0±11,53
Родился от I беременности	53,2±12,52
Родился в результате I родов	61,0±12,37
Раннее искусственное и смешанное вскармливание	60,0±12,30
Предшествующая «фоновая» патология раннего возраста (рахит, анемия, дистрофия и др.)	28,0±11,24
Острые заболевания органов дыхания в периоде новорожденности (>3 раз)	19,0±9,40
Острые заболевания органов дыхания в периоде грудного возраста (>3 раз)	70,0±11,53
Госпитализация по поводу заболеваний органов дыхания на 1-м году жизни	35,0±11,95
Аллергопатология (аллергические реакции)	22,0±10,39

При анализе анамнеза детей с ХВЗН выявлены достоверно не различающиеся особенности преморбидного фона, характеризующиеся отягощённым течением в анте-, интра- и постнатальном периоде. Как показало исследование, у 56% родителей, обследуемых детей, выявлено наличие хронической патологии ЛОР-органов (n=464) и частых простудных заболеваний (28%, n=232). У каждого пятого ребенка (19,9%, n=165) отягощён генеалогический анамнез по хроническим неспецифическим заболеваниям лёгких (ХНЗЛ) с повторными острыми заболеваниями органов дыхания.

Патологическое течение беременности в антенатальном периоде (угроза прерывания, токсикоз 1-ой, 2-ой половины беременности, хроническая фетоплацентарная недостаточность, хронические заболевания мочеполовой системы: аднексит, хламидиоз, уреаплазмоз) протекало более чем в 30% (n=300) случаев. Перенесенные заболевания гриппом или ОРВИ, во время беременности, отмечались у каждой третьей матери (n=249). Установлено, что заболеваемость у детей с ХВЗН, не зависит от какой по счёту беременности и родов родился ребёнок. Среди особенностей течения раннего возраста следует отметить минимальную (в среднем до 4-х месяцев) длительность грудного вскармливания (40%, n=332) и наличие фоновой патологии (рахита, анемии, дистрофии и др.) у каждого четвёртого ребёнка (28% n=232). Отмечена высокая кратность острой патологии органов дыхания в периоде новорожденности (19%, n=158) и грудного возраста (70%, n=580). Госпитализации по поводу заболеваний органов дыхания на первом году жизни отмечались у 35% (n=290) обследуемых.

Анализируя особенности аллергоанамнеза можно отметить, что отягощённый аллергологический анамнез как наследственный (30%, n=249), так и собственный (22%, n=182) отмечается практически у каждого третьего и соответственно у каждого четвёртого ребенка с ХВЗН.

Таким образом, особенности социального, генеалогического анамнеза, анте-интра- и раннего постнатального периода детей, имеющих хронические очаги инфекции в носоглотке, отражают весомый вклад эндогенно- и экзогенно-биологических факторов в формировании у них хронической воспалительной

патологии верхних дыхательных путей.

При анализе данных, полученных после изучения различных этиологических факторов течения хронического воспаления в носоглотке, было выявлено, что помимо экологических и климатических факторов, у участников исследования имела место частая респираторная заболеваемость и высокая степень обсеменения респираторного тракта условно-патогенной микрофлорой, которая является наиболее частой причиной возникновения хронических очаговых инфекций в носоглотке (таблица 6).

Таблица 6 – Основные этиологические факторы, способствующие рецидивированию хронического воспаления ЛОР-органов, (n=829)

Показатели	N (%)
1	2
Рецидивирующие респираторные инфекции	524 (63,2)
Обсеменение респираторного тракта условно-патогенной микрофлорой	575 (69,4)
Конституционально обусловленная гиперплазия глоточной миндалины	264 (31,8)
Внутриклеточные (атипичные) инфекции респираторного тракта (хламидия, микопlasма)	151 (18,2)
Хронические вирусные инфекции (герпес – группа – ЦМВ, ЭБ, герпес 1, 2, 6-го типа, аденовирусы, РС-вирусы)	81 (9,8)

Количество рецидивирующих респираторных инфекций отмечено более чем у половины дошкольников (63,2%, n=524). Наиболее распространённое хроническое воспалительное поражение органов лимфоидной ткани и носоглотки в целом, в большем объёме было ассоциировано с *S. pneumoniae*, *Staph. aureus*,  $\beta$ -гемолитическим стрептококком не группы А (69,4%, n=575). Разрастания лимфоидной ткани, обусловленные конституциональными особенностями, имели место у 1/3 пациентов (31,8%, n=264). Практически у каждого пятого ребёнка выявлены внутриклеточные инфекции (18,2%, n=151), а у каждого десятого – хронические вирусные инфекции (9,8%, n=81).

Полученные нами данные не противоречат литературным и указывают на то, что лидирующую роль в формировании хронического воспалительного

процесса в носоглотке играют хронические бактериальные инфекции, которые, поражая несколько лимфоидных образований, способны вызывать более распространённые процессы в носоглотке [6, 51, 109, 119, 120, 122].

## **3.2. Показатели заболеваемости**

### *3.2.1. Структура и уровень общей заболеваемости*

Известно, что оториноларингологическая патология оказывает неблагоприятное влияние на различные органы и системы, может стать источником тяжёлых осложнений, способствовать формированию иммунных нарушений. Наличие хронических очагов инфекции ЛОР-органов является фактором риска формирования болезней органов дыхания, кровообращения, нервной системы, кожи, костно-мышечной системы и др. В свою очередь дисбаланс названных нозологических классов способствует рецидивированию и хронизации ЛОР-патологии.

Наряду с социальными, генеалогическими и медико-биологическими факторами у всех пациентов имелись отклонения в состоянии здоровья, отягощающие течение хронических воспалительных процессов ЛОР-органов и увеличивающие риск развития пневмококковой инфекции. Анализ общей заболеваемости по обращаемости дошкольников в амбулаторно-поликлиническую сеть проведен по классам болезней и нозологическим диагнозам в соответствии с МКБ-10.

Данные по обращаемости, в течение года до включения в исследование, характеризующие заболеваемость обследованных дошкольников, морфофункциональные отклонения, наличие хронических очагов инфекции в носоглотке и сопряжённого с ними ОСО, представлены в таблицах 7 и 8. Абсолютное большинство больных составили дошкольники с частыми острыми респираторными вирусными инфекциями: 3926 случаев за год. Практически у

каждого десятого ребёнка (10,3%) в течение года отмечались острые бронхиты, у каждого двадцать пятого (4,2%) – пневмонии.

Таблица 7 – Показатели общей заболеваемости и морфофункциональных отклонений у детей с ХВЗН, (n=829)

Наименование болезни	Код МКБ-10	N (%)
1	2	3
ОРИ	J00-J06	3926
Пневмония	J12-J16, J18	35 (4,2)
Острый бронхит	J20	85 (10,3)
<i>ГГМ (всего)</i>	J35.2	829 (100)
I степень	-	138 (16,6)
II степень	-	658 (79,4)
III степень	-	33 (4,0)
<i>ГНМ (всего)</i>	J35.1	443 (53,4)
I степень	-	116 (14)
II степень	-	289 (34,9)
III степень	-	38 (4,6)
Острый средний отит	H65.0-66.0	167 (20,1)
Тубоотит (понижение слуха)	H68	55 (6,6)
Острый конъюнктивит	H10	95 (11,5)
Миопия, косоглазие, аккомодация	H49-H52	88 (10,6)
Анемия (железодефицитная)	D50	89 (10,7)
Гиперплазия щитовидной железы	E01.0	19 (2,3)
Расстройства питания	E 46, E66	256 (30,9)
Расстройства развития речи, СДВГ, тики, энурез, логоневроз	F80, F90-F99	111 (13,4)
Болезни нервной системы	G00-G99	192 (23,2)
ПМК 1 ст.	I34.1	26 (3,5)
АХА	Q24.8	43 (5,2)
ФКП	I51.9	86 (10,4)
ИМВП	N39	34 (4,1)
Кариес зубов	K02	91 (11)
Гастрит, дуоденит	K29	13 (1,6)
Дискинезия желчевыводящих путей	K80-83	17 (2,1)
Лямблиоз	A07.1	24 (2,9)
Хронический описторхоз желчевыводящих путей	B66.0	7 (0,8)
Атопический дерматит, аллергические реакции	L20, L23	140 (16,9)
Плоскостопие	M21.4	164 (19,8)
Нарушение осанки	M53.2	112 (13,5)

При эндоскопическом осмотре у всех обследуемых детей, диагностирована гипертрофия глоточной (100%) и небных миндалин (53,4%) различной степени, причём преимущественно у девочек. Наиболее частым патологическим процессом в носоглотке среди детей всех групп выявлялась ГГМ II-ой степени – 79,4%, I-ую степень гипертрофии глоточной миндалины имели 16,6% пациентов, III степень отмечена в 4%. Гипертрофированные небные миндалины II степени имели место у 34,9%, с III степенью ГНМ – 4,6% детей.

Установлено, что с увеличением возраста у детей происходит уменьшение распространённости гипертрофии лимфоглоточного кольца, увеличивается распространённость хронического аденоидита, тонзиллита, хронических заболеваний среднего уха. Обращает на себя внимание сочетание нескольких нозологических диагнозов со стороны органов дыхания у данной категории больных.

Среди болезней органов слуха преобладали острые средние отиты – 20,1%, у 6,6% детей выявлено снижение слуха. У каждого десятого дошкольника в показателях периферической крови выявлена железодефицитная анемия I степени (10,7%). В дальнейшем детям была проведена коррекция выявленных нарушений. Случаи обращений с острым конъюнктивитом в течение года регистрировались у каждого девятого дошкольника (11,5%), а у каждого десятого отмечено ухудшение зрения (10,6%). Диагностированы преимущественно астигматизм (4,8%), миопия (3,9%), содружественное косоглазие (1,9%). Увеличение щитовидной железы (эутиреоидное диффузное поражение I ст.) наблюдалось у 2,3% обследованных. Расстройства питания (ожирение и дефицит массы тела) имели место у 30,9% детей. Преобладали дети с дефицитом массы тела (23,1%). Среди детей с ожирением (7,8%) избыточная масса тела свыше 10% – 15% имела экзогенно-конституциональное происхождение.

Психоневрологическая патология представлена в основном речевыми нарушениями – 3,9%, эмоциональными (тики, энурез, логоневроз) – 6,7% и гиперкинетическими расстройствами (синдром дефицита внимания с

гиперактивностью) – 2,8%. Отмечено нарастание частоты астенических и невротических состояний (5,4%), последствий ПЭП (8,9%), астено-невротических реакций (3,6%), минимальной мозговой дисфункции (5,3%).

Морфофункциональные нарушения сердечно-сосудистой системы (ПМК, АХА) выявлены у 8,7% детей с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек. У 10,4% дошкольников диагностирована функциональная кардиопатия (ФКП), подтверждённая клинически (приглушённость тонов, систолический шум, вегетативная лабильность) и электрокардиографическим исследованием (снижение вольтажа зубца Т в стандартных и левых грудных отведениях).

Случаи лямблиоза, хронического описторхоза регистрировались редко, встречались с частотой 2,9% и 0,8%, и, как правило, выявлялись при оформлении ребёнка в ДДОУ. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта преобладали кариозные поражения зубов (11%), дискинезия желчевыводящих путей имела место у 2,1% детей, острые гастриты – в 1,6% случаев. Доля заболеваний мочеполовой системы (инфекции мочевыводящих путей – 4,1%), имела место в четыре раза меньше, чем обращаемость по поводу atopических дерматитов и аллергических реакций (16,9%). Значительный удельный вес составили болезни костно-мышечной системы, преимущественно за счёт выявления функциональных нарушений в виде плоскостопия (19,8%) и нарушения осанки (13,5%).

Таблица 8 – Структура хронических и рецидивирующих очагов инфекции ЛОР-органов, (n=829)

Наименование болезни	Код МКБ-10	N (%)
1	2	3
Хронический аденоидит с ГГМ I-II ст.	J35	452 (57,4)
Хронический тонзиллит	J35.0	98 (11,8)
Рецидивирующий средний отит	H65.2-4	119 (14,4)
Хроническая носоглоточная инфекция*	-	136 (16,4)
Аденотомия (в анамнезе)	-	190 (22,9)

*Примечание.* \* — сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции

В структуре ЛОР-патологии хронические воспалительные заболевания носоглотки и уха имели место в 100% случаев (таблица 8) и диагностированы в виде: хронического аденоидита с гипертрофией глоточной миндалины I-II степени у 57,4% детей, хронического тонзиллита у 11,8%, рецидивирующего среднего отита у 14,4%. У 16,4% пациентов имели место сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции. Кроме этого, в анамнезе у 22,9% детей была проведена аденотомия. Наибольшее количество хронических воспалительных ЛОР-заболеваний, выявлено среди детей в возрасте 3 – 4 года (42,8%) и 5 лет (34,4%).

За год до исследования общая заболеваемость по обращаемости составила в среднем  $8275,0 \pm 23,2\%$  случаев и  $14928,8 \pm 24,4\%$  дней нетрудоспособности родителей на 1000 детей (таблица 9). В структуре общей заболеваемости по обращаемости в амбулаторно-поликлиническую сеть, за год до исследования, лидирующие позиции занимали болезни органов дыхания, доля которых составила 87,2%. Обращаемость по заболеваемости органов дыхания формировалась преимущественно, за счет острых респираторных инфекций (ОРИ) верхних (57,2%), нижних дыхательных путей (1,7%) и хронических болезней миндалин и аденоидов (28,3%).

В структуре болезней органов дыхания уровень ОРИ составил 65,6% ( $4735,8 \pm 34,3\%$  случаев и  $9920,4 \pm 29,05\%$  дней временной нетрудоспособности родителей). Уровень пневмоний (0,6%) отмечен в  $42,2 \pm 13,7\%$  случаев и  $971,2 \pm 16,3\%$  дней нетрудоспособности родителей, острых бронхитов (1,4%) соответственно  $102,5 \pm 22,3\%$  случаев и  $1441,5 \pm 25,2\%$  дней больничных листов.

На долю хронических болезней миндалин и аденоидов, в структуре болезней органов дыхания, отводится до 32,4% случаев всех заболеваний этого класса. Уровень их частоты в целом достигал  $2334,1 \pm 22,2\%$  зарегистрированных случаев и  $1892,6 \pm 24,3\%$  дней временной нетрудоспособности родителей.

Частота обращений в классе болезней органов слуха в основном представлена острыми средними отитами (2,4%), при этом заболевания носили рецидивирующий характер.

Таблица 9 – Структура и уровень общей заболеваемости по обращаемости за год до исследования, (n=829)

Наименование болезни Код по МКБ-10	№ стро к	Зарегистрировано заболеваний - всего		Число дней временной нетрудоспособности родителей	
		N (%)	На 1000 детей/год, ‰ (M±m)	N (%)	На 1000 детей/год, ‰ (M±m)
1	2	3	4	5	6
<b>Всего (A00-T98)</b>	<b>1.0</b>	<b>6860 (100)</b>	<b>8275,0±23,2</b>	<b>12376 (100)</b>	<b>14928,8±24,4</b>
<b>Класс I (A00-B99) – Некоторые инфекционные и паразитарные болезни, из них:</b>	<b>2.0</b>	<b>31 (0,5)</b>	<b>37,4±11,5</b>	<b>23 (0,2)</b>	<b>27,7±13,8</b>
лямблиоз	2.1	24 (0,4)	29,0±15,3	—	—
хронический описторхоз желчевыводящих путей	2.2	7 (0,1)	8,4±9,1	23 (0,2)	27,7±13,8
<b>Класс III (D50-D89) – Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, из них:</b>	<b>3.0</b>	<b>89 (1,3)</b>	<b>107,4±26,4</b>	—	—
анемия (железодефицитная)	3.1	89 (1,3)	107,4±26,2	—	—
<b>Класс VII (H00-H59) – Болезни глаза и его придаточного аппарата, из них:</b>	<b>4.0</b>	<b>133 (1,9)</b>	<b>160,4±26,3</b>	<b>15 (0,1)</b>	<b>18,1±23,9</b>
острый конъюнктивит	4.1	95 (1,3)	114,6±13,4	15 (0,1)	18,1±23,9
болезни мышц глаза, нарушения содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции	4.2	38 (0,6)	45,8±21,7	—	—
<b>Класс VIII (H60-H95) – Болезни уха и сосцевидного отростка, из них:</b>	<b>5.0</b>	<b>222 (3,2)</b>	<b>267,8±25,8</b>	<b>110 (0,9)</b>	<b>132,7±21,4</b>
острый средний отит	5.1	167 (2,4)	201,5±22,2	110 (0,9)	132,7±21,4
тубоотит	5.2	55 (0,8)	66,3±11,1	—	—
<b>Класс X (J00-J99) – Болезни органов дыхания, из них:</b>	<b>6.0</b>	<b>5981 (87,2/100*)</b>	<b>7214,7±33,2</b>	<b>12045 (97,3)</b>	<b>14529,6±37,1</b>
острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей	6.1	3926 (57,2/65,6*)	4735,8±34,2	8224 (66,5)	9920,4±29,05
острый бронхит	6.4	85 (1,2/1,4*)	102,5±22,3	1195 (9,6)	1441,5±25,2
пневмония	6.5	35 (0,5/0,6*)	42,2±13,7	805 (6,5)	971,2±16,3
хронические болезни миндалин и аденоидов	6.7	1935 (28,3/32,4*)	2334,1±22,2	1569 (12,7)	1892,6±24,3
<b>Класс XI (K00-K93) – Болезни органов пищеварения, из них:</b>	<b>7.0</b>	<b>121 (1,8)</b>	<b>146,0±15,3</b>	<b>66 (0,5)</b>	<b>79,6±18,4</b>
кариес	7.1	91 (1,3)	109,8±12,1	—	—
гастрит и дуоденит	7.2	13 (0,2)	15,7±8,7	17 (0,1)	59,1±15,3
дискинезия ж/в путей	7.3	17 (0,2)	20,5±12,5	49 (0,4)	20,5 ±14,6
<b>Прочие заболевания</b>	<b>8.0</b>	<b>283 (4,1)</b>	<b>341,3±21,9</b>	<b>117 (1)</b>	<b>141,1±24,7</b>

Примечание. \* — % в структуре данного класса

Уровень ОСО в среднем составил  $201,5 \pm 22,2\%$  случаев и  $132,7 \pm 21,4\%$  дней временной нетрудоспособности родителей. Случаи понижения слуха (тубоотит –  $0,8\%$ ) регистрировались в  $66,3 \pm 11,1\%$  обращений.

Среди болезней крови у дошкольников, имеющих хронические очаги инфекции в носоглотке, в  $107,4 \pm 26,4\%$  случаев выявлялась железодефицитная анемия.

Уровень острого конъюнктивита составлял  $114,6 \pm 13,4\%$  случаев и  $18,1 \pm 23,9\%$  дней временной нетрудоспособности родителей. Уровень первичных обращений с болезнями мышц глаза, нарушениями содружественного движения глаз, аккомодации и рефракции не превышал  $45,8 \pm 21,7\%$ .

Самое частое обращение в классе болезней органов пищеварения – кариозное поражение зубов ( $109,8 \pm 12,1\%$ ). Гастриты, дуодениты ( $0,2\%$ ) составили  $15,7 \pm 8,7\%$  случаев и  $59,1 \pm 15,3\%$  дней временной нетрудоспособности родителей. Болезни желчного пузыря ( $0,2\%$ ) носили функциональный характер и зарегистрированы в  $20,5 \pm 12,5\%$  случаев и  $20,5 \pm 14,6\%$  дней временной нетрудоспособности родителей.

В структуре патологии инфекционной природы  $29,0 \pm 15,3\%$  случаев отводится на лямблиоз, на хронический описторхоз приходилось  $8,4 \pm 9,1\%$  случаев и  $27,7 \pm 13,8\%$  дней временной нетрудоспособности родителей.

Классы болезней, относящиеся к сопутствующим заболеваниям (патология нервной, эндокринной, мочеполовой, костно-мышечной систем, ЗРР, эмоциональные и гиперкинетические расстройства), объединены в группу **прочие болезни** ( $4,1\%$ ). Общий уровень первичной обращаемости, за год до исследования в данных классах, составил  $341,3 \pm 21,9\%$  случаев и  $141,1 \pm 24,7\%$  дней временной нетрудоспособности родителей.

Возрастно-половая характеристика заболеваемости по обращаемости не выявила различия в зависимости от пола ребенка (таблица 10).

Максимальная частота заболеваемости регистрируется у детей в возрасте 3 – 4 года ( $2482,5 \pm 22,7\%$  и  $2296,7 \pm 23,6\%$  на 1000). Минимальный уровень заболеваемости регистрируется в 2 года –  $1503,0 \pm 13,6\%$ . Уровень общей

заболеваемости по обращаемости в 5 лет составил  $1992,8 \pm 19,7\%$  заболеваний на 1000 детей. Причём заболеваемость по обращаемости у мальчиков и девочек дошкольного возраста была практически одинаковой, в среднем 4 случая на одного ребёнка против 7,6 случаев на одного ребёнка в возрасте 3-4 лет.

Таблица 10 – Уровень заболеваемости по обращаемости у детей с ХВЗН в зависимости от возраста, (n=829)

Возраст (лет)	Уровень заболеваемости (на 1000 детей)					
	Всего		Девочки		Мальчики	
	N (%)	На 1000 детей/ год (M±m)	N (%)	На 1000 детей/ год (M±m)	N (%)	На 1000 детей/ год (M±m)
2	1246 (18,2)	1503,0±13,6	609 (8,9)	734,6±12,5	637(9,3)	768,4±21,8
3	2058 (29,9)	2482,5±22,7	1013 (14,7)	1222,0±23,2	1045 (15,2)	1260,5±22,9
4	1904 (27,8)	2296,7±23,6	944 (13,8)	1138,7±11,8	960 (14,0)	1158,0±13,7
5	1652 (24,1)	1992,8±19,7	815 (11,9)	983,1±25,9	837(12,2)	1009,7±20,7
Итого	6860 (100)	8275,0±23,2	3381 (49,3)	4078,4±18,9	3479 (50,7)	4196,6±21,5

Таким образом, анализ заболеваемости по обращаемости у обследованных детей показал, что в возрастном периоде от 2 до 5 лет у детей промышленного центра отмечен высокий уровень общей заболеваемости, имеет место распространённость хронической патологии с превалированием болезней органов дыхания, наличием сочетанной соматической патологии. Полученные данные обосновывают необходимость и целесообразность иммунизации против *S. pneumoniae* данной категории детей, как пациентов группы высокого риска по развитию пневмококковой инфекции.

### 3.2.2. Особенности течения острой респираторной заболеваемости и патологии ЛОР-органов

Заболеваемость ОРИ в течение года до включения в исследование, составила – 3926 (4735,8 на 1000) случаев (таблица 11). Кратность ОРИ у обследованных детей, варьировала от 4-х до 7-8 эпизодов в год. Эпизоды ОРИ по

4-5 раз в год отмечались у каждого четвертого ребёнка (81,4%); 6 раз в год – у каждого шестого (16,9%); 7-8 раз в год ОРИ болели – 1,7% детей.

Таблица 11 – Характеристика уровня ОРИ верхних дыхательных путей, (n=829)

Показатели		N (%)
1		2
Кратность случаев ОРИ у одного ребёнка:	0-3	-
	4	387 (46,7)
	5	288 (34,7)
	6	140 (16,9)
	7-8	14 (1,7)
Количество эпизодов ОРИ (всего)		3926

Традиционно, более чем в половине случаев (56,8%, n=471), ОРИ, развивались после переохлаждения организма. В 39,6% случаев развитию острой респираторной инфекции предшествовал контакт с инфекционным больным, и лишь в 3,6% случаев причиной заболевания являлся эмоциональный стресс, либо психотравмирующая ситуация. Высокая заболеваемость ОРИ в течение всего года, обусловлена, прежде всего, снижением активности реакций неспецифической резистентности и местного иммунитета.

Заболевание у всех детей начиналось с явлений ринита. Фебрильная температура отмечалась у 60,3% детей: 60,2% мальчиков, 60,4% девочек (p = 0,9643). У 30,4% детей: 30,7% мальчиков и 30,1% девочек температура тела не повышалась выше субфебрильных цифр (p = 0,8415). У 9,3% детей: 9,5% мальчиков, 9% девочек (p = 0,8129) температура тела в течение заболевания оставалась нормальной. У большинства обследованных детей (60,8%): 58,3% мальчиков и 63,3% девочек температура тела повышалась в первый день заболевания (p = 0,1411). У 25,1% детей: 24,5% мальчиков, 25,7% девочек – на вторые сутки после развития катаральных явлений (p = 0,7034). У 14,1% детей: 15,5% мальчиков, 12,7% девочек повышенная температура тела отмечена только на 3-й день после начала заболевания (p = 0,2535). Важно отметить, что у 30,4% детей: 30,9% мальчиков, 29,8% девочек температура тела повышалась до 38,5°C –

39,5° без предшествующего субфебрилитета ( $p = 0,7247$ ). А у 29,6% детей: 31,7% мальчиков и 27,9% девочек температура тела повышалась до 37,5°C – 38,4°C ( $p = 0,2324$ ).

Клиническая симптоматика трахеита в первый день заболевания выявлялась (анамнестические сведения и/или данные объективного обследования) у 74,3% детей: 74,5% мальчиков, 74,1% девочек ( $p = 0,8848$ ). Частым симптомом ОРИ у наблюдавшихся детей, была головная боль, развивающаяся на 1 – 2 день после начала заболевания, которая отмечалась у 68,9% детей: 67,6% мальчиков и 70,2% девочек ( $p = 0,4274$ ). В среднем общая продолжительность лихорадочного периода составляла  $5,5 \pm 3,56$  дней; средняя продолжительность катаральных явлений –  $9,2 \pm 3,16$  дней; средние сроки головной боли –  $5,6 \pm 2,61$  дней (таблица 12). После разрешения катаральных явлений в 80,2% случаев отмечался астеновегетативный синдром. Имели место жалобы на раздражительность, повышенную утомляемость, плаксивость, яркий красный дермографизм, увеличение частоты сердечных сокращений на  $10,5 \pm 4,23$  удара. Продолжительность астеновегетативного синдрома в среднем составляла  $7,6 \pm 4,75$  дня.

Таблица 12 – Средняя продолжительность (дни) течения клинических симптомов ОРИ,  $n=829$

Показатели	( $M \pm m$ )
1	2
Средние сроки нормализации $t$ тела, дней	$5,5 \pm 3,56$
Средняя продолжительность головной боли, дней	$5,6 \pm 2,61$
Средняя длительность клинических симптомов острого воспаления верхних дыхательных путей, дней	$9,2 \pm 3,16$

Средняя продолжительность течения ОРИ у большинства пациентов с ХВЗ ЛОР-органов, продолжалось не более 14 дней (табл. 13). В течение 5 – 7 дней после нормализации температуры тела сохранялись явления назофарингита, и у части детей – трахеита.

Более чем в 70% случаев после ОРИ у детей с хронической воспалительной патологией ЛОР-органов в анамнезе, развивались острые бронхиты, пневмонии, рецидивы средних отитов, аденоидитов и тонзиллитов. У 63,7% пациентов заболевания имели затяжной характер, из них, приём антибактериальных средств, требовался у 83,3% детей, а у половины пациентов – практически при каждом заболевании. У 38,7% обследованных детей в первые 2–3 дня после возобновления посещения ДДОУ, имели место случаи реинфицирования.

Острый бронхит возникал после ОРИ в 76,5% случаев. В остальных случаях острый бронхит развивался после переохлаждения. Клинические симптомы поражения дыхательных путей (кашель и явления воспалительной интоксикации) имели место в среднем в течение  $10,1 \pm 9,87$  дней (табл. 13).

Таблица 13 – Средняя продолжительность течения одного случая острых респираторных заболеваний и патологии ЛОР-органов (дни), n=829

Показатели	(M±m)
1	2
ОРИ верхних дыхательных путей	13,7±3,9
Пневмония	21,6±4,52
Острый бронхит	10,1±9,87
Острый средний отит	9,9±3,19
Хронический аденоидит	13,3±3,35
Хронический тонзиллит	9,5±2,56

Температура повышалась до  $37,5^{\circ}\text{C}$  –  $38,6^{\circ}\text{C}$  у 79,2% детей. Средняя продолжительность периода повышенной температуры  $3,9 \pm 2,94$  дней. Средняя продолжительность периода сухого кашля  $3,9 \pm 2,35$  дней, средняя продолжительность продуктивного кашля  $7,8 \pm 4,95$  дней. В 94,7% случаев заболеваний острым бронхитом отмечено жёсткое дыхание, в 74,9% случаев отмечены сухие хрипы, в 21% случаев – влажные хрипы. В 78,4% случаев после перенесенного заболевания сохранялись явления астеновегетативного синдрома продолжительностью  $14,74 \pm 3,17$  дней (общая слабость, плаксивость, увеличение частоты сердечных сокращений на  $9,1 \pm 2,56$  ударов).

Клинические симптомы поражения дыхательных путей при пневмониях имели место в среднем в течение  $21,6 \pm 4,52$  дней (табл. 13). В клинической картине у большинства детей (97,6%) наблюдалась выраженная лихорадочная реакция, интоксикация, кашель и выраженные физикальные проявления. Температура тела повышалась до  $38,8^{\circ}\text{C} - 39,6^{\circ}\text{C}$  в среднем в течение  $5,5 \pm 2,94$  дней. Основным симптомом был кашель, вначале сухой, затем (на 7-8 день болезни) влажный. Средняя продолжительность периода сухого кашля составляла  $8,9 \pm 4,33$  дней, средняя продолжительность продуктивного кашля –  $13,8 \pm 3,95$  дней. При физикальном обследовании у 67,3% детей отмечалось притупление лёгочного звука, жёсткое дыхание. Перкуторно у 76,3% детей – лёгочной звук с коробочным оттенком. Аускультативно у всех детей обнаруживалась крепитация, сухие, а затем влажные среднепузырчатые хрипы, хрипы на вдохе.

Чаще всего на фоне перенесенного ОРИ, имело место обострение хронического аденоидита, из них у 65,3% дошкольников по 3 – 4 раза в год. Средняя продолжительность течения периода обострения составила  $13,3 \pm 3,35$  дней (табл. 13). На первом месте доминировали жалобы на затруднённое носовое дыхание, постоянные выделения из носа и кашель рефлексорного характера («аденоидный»). Назальная обструкция отмечалась у 91,1% детей. Отделяемое из носа слизистого или слизисто-гнойного характера отмечалось у 73,7% детей. Родители этих детей предъявляли жалобы на упорный, длительный насморк, не поддающийся медикаментозному лечению. Характер отделяемого из носа варьировал от серозного до слизистого у 22,3% пациентов; слизисто-гнойного характера у 51,4%. При эндоскопическом осмотре у 82,4% больных на задней стенке глотки наблюдался гнойный или слизистый вязкий экссудат. Чаще всего, практически у половины всех обследуемых детей (46,1%), во время обострения хронического аденоидита, родители жаловались на кашель рефлексорного характера, который беспокоил детей длительно, более 2-х недель. При этом в большинстве случаев, превалировал продуктивный компонент кашля, проявляющийся в основном в ночные и утренние часы. По длительности кашель беспокоил около 2-х недель – 9,9% пациентов; от 2 недель до 1,5 месяцев – 40,6%

детей; 1,5–3 месяца – 26,7% детей. У 20% детей кашель рефлекторного характера наблюдался более 3 месяцев. Кроме того, у 7,5% детей наблюдалось ночное апноэ.

У каждого седьмого ребенка (14,6%) отмечались носовые кровотечения и постоянно устойчивая мацерация и покраснение кожи преддверия носа и верхней губы, к которым приводило раздражение слизистой носа длительным воспалительным процессом, форсированное сморкание и частое вытирание носа.

Клиническая картина обострения хронического тонзиллита чаще всего проходила без серьёзных проявлений, сопровождалась умеренной болью в горле и раздражением глотки. На боль в горле предъявляли жалобы 36,2% пациентов. У 63,7% детей отмечалась повышенная рыхлость тканей миндалин, у 28,4% – уплотнение и рубцовые изменения. Субфебрильная температура отмечалась у 63,3% детей. Средняя продолжительность обострения хронического тонзиллита в обследованных группах составила  $9,5 \pm 2,56$  дней (табл. 13).

Острые средние отиты в 71,3% случаев носили рецидивирующий характер. При этом периодическое воспаление слизистых оболочек полостей среднего уха более 2-х раз в год отмечались практически у каждого седьмого ребенка. Рецидив среднего отита в среднем длился  $9,9 \pm 3,19$  дней (табл. 13). В клинической картине преобладали общие симптомы: боли в ухе и головная боль. У 72,4% отмечалась субфебрильная температура тела, у 27,6% обострение протекало без температуры. В наружных слуховых проходах на 2 – 3 день заболевания у 97,5% появлялось слизисто-гнойное отделяемое без запаха. У 4,6% детей родители жаловались на понижение слуха («часто переспрашивает»), хотя сами дети таких жалоб не предъявляли.

Таким образом, острые респираторные заболевания у детей, имеющих в анамнезе хронические очаги инфекции в носоглотке, характеризовались длительным течением, выраженными клиническими проявлениями, достоверным нарастанием тяжести, увеличением числа осложнений и частотой последующего реинфицирования.

### 3.3. Соматические и биометрические параметры состояния здоровья детей с ХВЗН

При анализе соматического статуса детей, имеющих в анамнезе хронические очаги инфекции в носоглотке, были выделены и проанализированы субъективные и объективные симптомы (таблица 14).

Быстрая утомляемость, слабость, снижение аппетита, беспокойный сон с ночными страхами, сонливость в дневное время и периодическая головная боль, в периоде ремиссии хронического воспалительного процесса в носоглотке, были характерны для всех обследованных детей.

Таблица 14 – Субъективные и объективные симптомы, выявленные у детей с ХВЗН в периоде ремиссии, (n=829)

Показатели	N (%)
1	2
Головная боль	127 (15,3)
Беспокойный сон с ночными страхами	196 (23,6)
Быстрая утомляемость и слабость	312 (37,6)
Зуд кожи	231 (27,9)
Ночной энурез	51 (6,2)
Пониженный аппетит	404 (48,7)
Бледность кожных покровов	398 (48,0)
Увеличение подчелюстных лимфатических узлов	312 (37,6)
Увеличение шейных и затылочных лимфатических узлов	600 (72,4)
Затруднение носового дыхания	518 (62,5)
Периодическое слизистое отделяемое из носа	240 (29,0)
Дискомфорт и першение в горле	256 (30,9)
Субфебрилитет длительный	157 (18,9)
Храп во время сна	491 (59,2)
Открытый рот во время сна	318 (38,4)
Гнусавость	124 (15,0)
Затруднения при глотании	32 (3,9)

Астеновегетативный синдром проявлялся головными болями у 15,3% детей, эмоциональной лабильностью у 34,8%, нарушением сна у 23,6%, повышенной

утомляемостью у 37,6% детей. У каждого четвертого ребёнка (27,9%) отмечался кожный зуд, 6,2% обследуемых детей страдали ночным энурезом.

Установлено, что в возникновении обострений ХТ и ХА большое значение имели эмоциональные стрессы, которые часто приводили к стойкому тревожному состоянию. У 37,3% детей наблюдалось формирование психовегетативного синдрома, проявляющегося изменением настроения, повышенной эмоциональной возбудимостью, страхами, быстрой утомляемостью, повышенной чувствительностью к различным раздражителям, вегетативными расстройствами, неприятными ощущениями в области сердца, желудка, нарушением сна.

Объективные данные были представлены бледностью кожных покровов у 48% дошкольников, пониженным питанием у 23,1% детей. У 48,7% обследуемых родители отмечали снижение аппетита. У 52,7% пациентов при объективном осмотре, внешне лицо имело характерный одутловатый вид, с отёками под глазами, в области носа и верхней губы.

Одним из местных признаков хронических воспалительных процессов в носоглотке является увеличение регионарных лимфатических узлов. Подчелюстной лимфаденит диагностировался у около 40% обследованных пациентов. При пальпации выявлялись подчелюстные лимфатические узлы, мягко - эластической консистенции, до 1 см в диаметре, безболезненные. У более 70% детей в процесс были вовлечены шейные и затылочные лимфатические узлы.

В периоде ремиссии ХТ 3,9% детей испытывали затруднения при глотании. Данные жалобы беспокоили детей ежедневно, как правило, в утренние часы и не были связаны с острым воспалительным процессом в глотке и/или обострением основного заболевания.

Вне обострения ХА характеризовался периодической заложенностью носа у 62,5%. У 25,7% детей отмечалось снижение или частичная потеря остроты обоняния. Периодически отмечались выделения слизи из носа (29%), ощущения дискомфорта и першения в горле (30,9%), субфебрильная температура (18,9%). Храп во время сна выявлялся более чем у половины пациентов (59,2%). Около 40% детей спали с открытым ртом.

Гипертрофированные глоточная и небные миндалины способствовали изменению артикуляция, произношению согласных звуков, в результате снижалась чёткость речи. У каждого шестого ребёнка родители отмечали гнусавость голоса (15%). С данным симптомом около 40% детей наблюдались у дефектолога и занимались с логопедом. У каждого пятнадцатого ребёнка (6,6%) при обследовании у сурдолога и аудиометрическом исследовании выявлено понижение слуха.

Известно, что динамический процесс роста и биологического созревания ребёнка в различные возрастные периоды зависит от ряда эндо- и экзогенных факторов. Одним из важнейших критериев в оценке состояния здоровья детей является физическое развитие.

По физическому развитию (таблица 15) преобладали дошкольники со средними параметрами роста и массой тела. Средний рост у большинства исследуемых составлял 69,5%, средний вес – 69,1%.

С ростом ниже среднего (< 25 центиль) выявлено 22,1% детей, массой тела ниже среднего – 23%. Незначительное количество детей имело массу тела и рост выше среднего (> 75 центиль): 7,9% и 8,4% детей соответственно.

Средние ( $P_{25}$  –  $P_{75}$ ) значения длины тела имели 80,5% детей в возрасте младше 3-х лет: из них 40,8% мальчиков и 39,7% девочек; в возрасте 3 – 4 года – 62% детей: из них 30,7% мальчиков и 31,3% девочек; старше 4-х лет – 71,9%, из них: 36,5% мальчиков и 35,4% девочек.

Наиболее часто отклонения по ростовым параметрам встречались у детей с ХВЗ ЛОР-органов в возрасте 3 – 4 года. Длина тела менее  $P_{25}$  выявлена у 30,7% данной возрастной группы, в отличие от детей младше 3-х и старше 4-х лет, у которых показатели роста менее  $P_{25}$  фиксировались в 12,6% и 17,9% случаях.

Следует отметить, что низкий рост, соответствующий значениям центильных величин менее  $P_{10}$  и высокий рост более  $P_{90}$ , у обследуемых нами детей не встречался.

Значения ростовых параметров более  $P_{75}$  встречались одинаково часто у детей в возрасте младше 3-х (7,4%) и в 3 – 4 года (7,3%), тогда как в возрасте

старше 4-х лет данный параметр выявлен у 10,2% детей. Низкая масса тела чаще встречалась у детей в возрастных группах 3 – 4 года и старше 4-х лет – в 23,4% и 33,6% случаев соответственно, по сравнению с детьми 2-х летнего возраста (6,4%). При этом, дефицит массы тела I степени (P<sub>10</sub> – P<sub>25</sub>) одинаково часто регистрировался как у мальчиков, так и у девочек.

Известно, что у детей с избыточной массой тела понижена сопротивляемость к инфекциям, тяжело протекают респираторные болезни. Среди обследованных дошкольников избыток массы тела как симптом ожирения I-ой степени имел место у 7,9% детей всех возрастных групп. Высокая масса тела наиболее часто фиксировалась в возрасте 3 – 4 года и наблюдалась в 9,3% случаев по сравнению с детьми старше 4-х лет – 7,4%, а также детьми 2-х летнего возраста – 5,8%.

Таблица 15 – Характеристика физического развития детей с ХВЗН, (n=829)

Центили	Возраст/пол					
	< 3 лет (n=189), N (%)		3 – 4 года (n=355), N (%)		> 4 лет (n=285), N (%)	
	мальчики (n=97)	девочки (n=92)	мальчики (n=178)	девочки (n=177)	мальчики (n=145)	девочки (n=140)
1	2	3	4	5	6	7
<b>Длина тела</b>						
<b>P<sub>10</sub> – P<sub>25</sub></b>	12 (6,3 <sup>1</sup> /1,4 <sup>2</sup> )	11 (5,8 <sup>1</sup> /1,3 <sup>2</sup> )	54 (15,2 <sup>1</sup> /6,5 <sup>2</sup> )	55 (15,5 <sup>1</sup> /6,7 <sup>2</sup> )	25 (8,8 <sup>1</sup> /3 <sup>2</sup> )	26 (9,1 <sup>1</sup> /3,1 <sup>2</sup> )
<b>P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub></b>	77 (40,8 <sup>1</sup> /9,3 <sup>2</sup> )	75 (39,7 <sup>1</sup> /9 <sup>2</sup> )	109 (30,7 <sup>1</sup> /13,1 <sup>2</sup> )	111 (31,3 <sup>1</sup> /13,4 <sup>2</sup> )	104 (36,5 <sup>1</sup> /12,5 <sup>2</sup> )	101 (35,4 <sup>1</sup> /12,2 <sup>2</sup> )
<b>P<sub>75</sub> – P<sub>90</sub></b>	8 (4,2 <sup>1</sup> /1 <sup>2</sup> )	6 (3,2 <sup>1</sup> /0,7 <sup>2</sup> )	15 (4,2 <sup>1</sup> /1,8 <sup>2</sup> )	11 (3,1 <sup>1</sup> /1,3 <sup>2</sup> )	16 (5,6 <sup>1</sup> /2 <sup>2</sup> )	13 (4,6 <sup>1</sup> /1,6 <sup>2</sup> )
<b>Масса тела</b>						
<b>P<sub>10</sub> – P<sub>25</sub></b>	6 (3,2 <sup>1</sup> /0,7 <sup>2</sup> )	6 (3,2 <sup>1</sup> /0,7 <sup>2</sup> )	40 (11,3 <sup>1</sup> /4,8 <sup>2</sup> )	43 (12,1 <sup>1</sup> /5,2 <sup>2</sup> )	48 (16,8 <sup>1</sup> /5,8 <sup>2</sup> )	48 (16,8 <sup>1</sup> /5,8 <sup>2</sup> )
<b>P<sub>25</sub> – P<sub>75</sub></b>	83 (43,9 <sup>1</sup> /10 <sup>2</sup> )	83 (43,9 <sup>1</sup> /10 <sup>2</sup> )	121 (34,1 <sup>1</sup> /14,6 <sup>2</sup> )	118 (33,2 <sup>1</sup> /14,2 <sup>2</sup> )	86 (30,2 <sup>1</sup> /10,4 <sup>2</sup> )	82 (28,8 <sup>1</sup> /9,9 <sup>2</sup> )
<b>P<sub>75</sub> – P<sub>90</sub></b>	8 (4,2 <sup>1</sup> /1 <sup>2</sup> )	3 (1,6 <sup>1</sup> /0,4 <sup>2</sup> )	17 (4,8 <sup>1</sup> /2,1 <sup>2</sup> )	16 (4,5 <sup>1</sup> /1,9 <sup>2</sup> )	11 (3,9 <sup>1</sup> /1,3 <sup>2</sup> )	10 (3,5 <sup>1</sup> /1,2 <sup>2</sup> )

Примечание: <sup>1</sup> — % от возрастной группы; <sup>2</sup> — % от общего количества обследуемых

В начале исследования у 575 (69,4%) детей: из них 289 (34,9%) мальчиков и 286 (34,5%) девочек физическое развитие характеризовалось как среднее. Дети с

дисгармоничным физическим развитием встречались в 30,6% случаев (254 ребенка): из них 128 (15,4%) мальчиков и 126 (15,2%) девочек (рис. 3).

При оценке гармоничности в зависимости от возраста, было установлено, что в возрасте младше 3-х лет гармоничное физическое развитие отмечалось у 87,8% детей, остальные 12,2% имели дисгармоничное развитие, из них: с избытком массы тела (ИМТ) – 5,9%, с дефицитом массы тела (ДМТ) – 6,3%. В возрасте 3 – 4 года соответственно 67,9% детей имели гармоничное физическое развитие и 32,1% – дисгармоничное, из них: с ИМТ – 8,7%, с ДМТ – 23,4%. У детей старше 4-х лет физическое развитие расценивалось как гармоничное в 58,9% случаев, у 41,1% как дисгармоничное (с ИМТ – 7,4%, ДМТ – 33,7%).

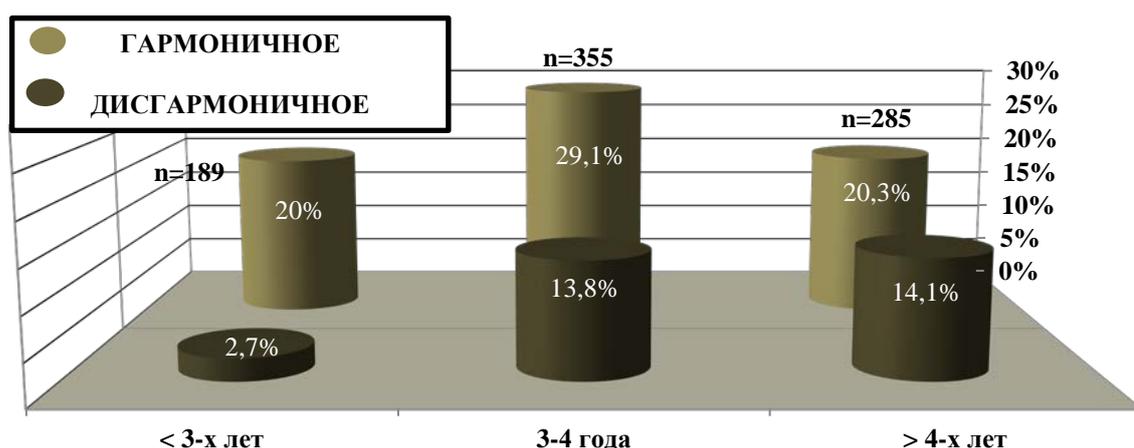


Рисунок 3 – Показатели физического развития детей с ХВЗН по признаку гармоничности, (n=829)

Таким образом, у обследуемых детей отмечалось отставание в физическом и нервно-психомоторном развитии, что создавало условия для развития частого инфицирования респираторными патогенами с формированием очагов хронической инфекции ЛОР-органов.

На основе обобщения и анализа материалов обследования детей с ХВЗН, и в соответствии с основными критериями, на которых базируется комплексная оценка состояния здоровья детей, определены группы здоровья (таблица 16).

Во вторую группу здоровья отнесено 31,5% детей, из них: 15,5% мальчиков и 16% девочек, у которых имелись отдельные или сочетанные морфофункциональные отклонения. Наибольшее число детей – 68,5%, из них: 35,1% мальчиков и 33,4% девочек, составляли III группу здоровья.

Таблица 16 – Распределение детей с ХВЗН по группам здоровья, (n=829)

Группа здоровья	Возраст/пол					
	< 3 лет (n=189), N (%)		3 – 4 года (n=355), N (%)		> 4 лет (n=285), N (%)	
	мальчики (n=97)	девочки (n=92)	мальчики (n=178)	девочки (n=177)	мальчики (n=145)	девочки (n=140)
1	2	3	4	5	6	7
<b>II</b>	50 (26,4 <sup>1</sup> /6 <sup>2</sup> )	49 (25,9 <sup>1</sup> /5,9 <sup>2</sup> )	43 (12,2 <sup>1</sup> /5,1 <sup>2</sup> )	47 (13,2 <sup>1</sup> /5,7 <sup>2</sup> )	36 (12,6 <sup>1</sup> /4,4 <sup>2</sup> )	36 (12,6 <sup>1</sup> /4,4 <sup>2</sup> )
<b>III</b>	47 (24,9 <sup>1</sup> /5,7 <sup>2</sup> )	43 (22,8 <sup>1</sup> /5,2 <sup>2</sup> )	135 (38 <sup>1</sup> /16,3 <sup>2</sup> )	130 (36,6 <sup>1</sup> /15,7 <sup>2</sup> )	109 (38,3 <sup>1</sup> /13,1 <sup>2</sup> )	104 (36,5 <sup>1</sup> /12,5 <sup>2</sup> )

Примечание: <sup>1</sup> — % от возрастной группы; <sup>2</sup> — % от общего количества обследуемых

Распределение детей по группам здоровья в зависимости от возраста показало: подавляющее большинство детей с III группой здоровья регистрировалось в возрастных группах 3 – 4 года (74,6%) и старше 4-х лет (74,8%), в то время как у детей в возрасте младше 3-х лет преобладала II группа здоровья (52,3%), III группа здоровья составила 47,7%. При этом, удельный вес, как мальчиков, так и девочек регистрировался одинаково часто.

## Глава 4.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НОСОГЛОТКИ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ «ПКВ13» НА ФОНЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ВАКЦИНАЦИИ И БЕЗ НЕГО

Известно, что поражения глоточной, небных миндалин, придаточных пазух носа являются причиной повторных заболеваний ВДП, приводят к рецидивированию и хронизации процессов в носоглотке. Важным этапом профилактики и реабилитации детей с хронической патологией в носоглотке является элиминация инфекционного возбудителя. В этой связи, специфическая профилактика против пневмококковой инфекции является перспективным подходом к решению проблемы широкого распространения инфекций респираторного тракта [4, 14, 44, 47, 49, 64, 66, 82, 85, 129].

В настоящее время накоплен определенный опыт по применению ряда иммуномодулирующих препаратов для подготовки к проведению специфической профилактики. Из них привлекают внимание препараты, обладающие иммуномодулирующим и/или противовирусным действием, к которым относятся релиз-активный препарат «аффинно очищенных» антител к ИФН- $\gamma$ , азоксимера бромид и рекомбинантный альфа-2b-ИНФ [10, 29, 30, 47, 65, 76, 79, 129, 139].

### **4.1. Роль вакцинации против пневмококковой инфекции на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него в достижении контроля над уровнем острой респираторной заболеваемости и патологии ЛОР-органов**

Анализ острой заболеваемости в течение года до включения в исследование не выявил достоверных различий частоты ОРИ у детей сравниваемых групп (таблица 17). Заболеваемость ОРИ в группе контроля составила – 1172 (4744,9 на 1000); в группе ПКВ13 – 1263 (4712,7 на 1000); ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – 486 случаев

(4764,7 на 1000); в группе ПКВ13+AzBr – 507 случаев (4738,3 на 1000); в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF – 498 случаев (4742,9 на 1000) ( $p_{1-2} = 0,9436$ ;  $p_{1-3} = 0,9748$ ;  $p_{1-4} = 1,000$ ;  $p_{1-5} = 1,000$ ).

В целом, в течение 1 года, после вакцинации «ПКВ13», уровень заболеваемости в группах вакцинированных составил: ПКВ13 – 505 случаев (1884,3 на 1000); ПКВ13+AT-INF- $\gamma$  – 129 случаев (1264,7 на 1000); в группе ПКВ13+AzBr – 177 случаев (1654,2 на 1000); ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF – 177 случаев (1685,7 на 1000); в группе контроля – 1217 (4927,1 на 1000) ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Выявлено снижение кратности случаев повторных эпизодов ОРИ в группах вакцинированных дошкольников с предвакцинальной подготовкой и без неё, что не отмечено в группе контроля ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). При анализе кратности возникновения ОРИ (с 4-8 эпизодов до 1-4 раз в год), она снизилась в 2,5 раза (на 60%) в группе ПКВ13 (только вакцинация); в 3,8 раза (73,5%) в группе, получавшей релиз-активный препарат; в 2,9 раз (65,1%) в группе, на фоне приёма азоксимера бромид и в 2,8 раза (64,5%) в группе альфа-2b-ИНФ.

За период наблюдения (12 месяцев) доля детей вакцинированных групп, с предвакцинальной подготовкой и без неё, у которых не отмечено ни одного эпизода острой респираторной инфекции, в сравнение с группой контроля имела существенные различия ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). При этом, количество детей, не болевших ОРИ в течение года и получавших предвакцинальную подготовку, в 2,2 (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ), в 1,6 (ПКВ13+AzBr) и в 1,5 раза (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF) выше, чем среди детей без подготовки к вакцинации, отсутствие заболеваемости в которой составило – 11,2%. В группе ПКВ13+AT-INF- $\gamma$  количество не болевших ОРИ детей, возросло с 0% до 24,5% ( $p_{2-3} = 0,0013$ ); в группе ПКВ13+AzBr – с 0% до 17,8% ( $p_{2-4} = 0,0886$ ), в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF – с 0% до 17,1% ( $p_{2-5} = 0,1228$ ).

Один раз в год ОРИ болели 31,7% (ПКВ13); 44,1% (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ); 30,8% (ПКВ13+AzBr); 30,5% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF) детей. Эпизоды ОРИ по 2 раза в год в год перенесли 26,5% (ПКВ13); 16,7% (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ); 26,2% (ПКВ13+AzBr) и 26,7% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF) детей.

Таблица 17 – Оценка динамики уровня заболеваемости ОРИ верхних дыхательных путей, (n=829)

Показатели	Контроль N (%)	ПКВ13 N (%)	ПКВ13+ AT-INF-γ N (%)	ПКВ13+ AzBr N (%)	ПКВ13+ α2b-INF N (%)	Достоверность различий							
						p1 – p2	p1 – p3	p1 – p4	p1 – p5	p2 – p3	p2 – p4	p2 – p5	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
<b>До вакцинации</b>													
Кратность случаев ОРИ у одного ребёнка:	0-3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	115 (46,6)	128 (47,8)	45 (44,1)	49 (45,8)	50 (47,6)	0,7842	0,6775	0,8936	0,8561	0,5301	0,7303	0,9752
	5	84 (34)	94 (35)	38 (37,3)	38 (35,5)	34 (32,4)	0,7988	0,5627	0,7842	0,7671	0,6962	0,9384	0,6223
	6	44 (17,8)	41 (15,3)	17 (16,7)	19 (17,8)	19 (18,1)	0,4424	0,7973	1,000	0,9505	0,7461	0,5587	0,5098
	7-8	4 (1,6)	5 (1,9)	2 (1,9)	1 (0,9)	2 (1,9)	0,9999	1,000	1,000	1,000	1,000	0,6788	1,000
Количество эпизодов ОРИ (всего)		1172	1263	486	507	498	0,9436	0,9748	1,000	1,000	0,9334	0,9649	0,9568
<b>После вакцинации (через 12 мес.)</b>													
Кратность случаев ОРИ у одного ребёнка:	0	-	30 (11,2)	25 (24,5)	19 (17,8)	18 (17,1)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0013	0,0886	0,1228
	1	-	85 (31,7)	45 (44,1)	33 (30,8)	32 (30,5)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0256	0,8695	0,8162
	2	-	71 (26,5)	17 (16,7)	28 (26,2)	28 (26,7)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0473	0,9496	0,9748
	3	-	50 (18,7)	10 (9,8)	20 (18,7)	19 (18,1)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0389	1,000	0,8993
	4	90 (36,4)	32 (11,9)	5 (4,9)	7 (6,5)	8 (7,6)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0437	0,1220	0,2252
	5	95 (38,5)	-	-	-	-	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	-	-	-
	6	52 (21,1)	-	-	-	-	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	-	-	-
	7-8	10 (4,0)	-	-	-	-	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	-	-	-
Количество эпизодов ОРИ (всего)		1217	505	129	177	177	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0087	0,3652	0,4409
<i>Примечание.</i> — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF-γ: n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+α2b-INF: n=105.													

Кроме того, 3-хкратно, в лёгкой форме, со слабо выраженными симптомами интоксикации и без развития осложнений, перенесли ОРИ 18,7% пациентов из группы ПКВ13; 9,8% пациентов из группы ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ; 18,7% из группы ПКВ13+AzBr; 18,1% из группы ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ.

Доля детей вакцинированных групп, болевших ОРИ повторно, до 4-х раз в год, существенно отличалась от группы контроля, в которой выявлено 36,4% заболевших ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Так, повторные респираторные инфекции перенесли лишь 11,9% детей из группы ПКВ13; 4,9% – группы ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ; 6,5% – группы ПКВ13+AzBr; 7,6% – группы ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ.

Необходимо отметить, что внутригрупповые различия среди вакцинированных дошкольников отличались в группах ПКВ13 и ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ . Выявлена достоверная статистическая разница при однократных ( $p_{2-3} = 0,0256$ ), 2-х кратных случаях ОРИ ( $p_{2-3} = 0,0473$ ), при снижении кратности случаев повторных эпизодов ОРИ до 3-х ( $p_{2-3} = 0,0389$ ) и 4-х раз в год ( $p_{2-3} = 0,0437$ ). В группах на фоне приема азоксимера бромида и  $\alpha$ 2b-ИНФ, частота ОРИ, статистических различий не показала, но отмечена положительная динамика на фоне подготовки к вакцинации в сравнении с группой, получившей только вакцинацию «ПКВ13».

Таким образом, включение релиз-активного препарата или азоксимера бромида или альфа-2b-ИНФ для подготовки к вакцинации способствовало снижению частоты острой заболеваемости.

При оценке доли детей, заболевших ОРИ к моменту проведения вакцинации (в период с 3 по 10 день приёма препаратов), было выявлено, что в группе ПКВ13 на вакцинацию по причине развившегося ОРИ не вышли 11,9% детей (каждый восьмой дошкольник). В группах детей, получавших релиз-активный препарат или азоксимера бромид, или альфа-2b-ИНФ, перед вакцинацией случаев ОРИ не было, и вакцинация всем детям была проведена вовремя ( $p_{2-3} = 0,0003$ ;  $p_{2-4} = 0,0002$ ;  $p_{2-5} = 0,0002$ ).

При оценке доли детей, перенесших ОРИ в течение 1-го месяца после вакцинации, получены следующие результаты: в группе ПКВ13 заболело 10,8%

детей; в группе ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$  – 2% детей; ПКВ13+AzBr – 3,7% детей; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН – 3,8% ( $p_{2-3} = 0,0060$ ;  $p_{2-4} = 0,0288$ ;  $p_{2-5} = 0,0320$ ).

Анализ течения поствакцинального периода показал, что 96,2% вакцинированных детей ( $n=560$ ) перенесли вакцинацию бессимптомно. Общие поствакцинальные реакции слабой силы в виде повышения температуры тела до  $37,5^{\circ}\text{C}$  имели место у 3,3% ( $n=19$ ) детей, развивались в 1-е сутки после введения вакцины и купировались в течение 1–2 дней. Поствакцинальная реакция в виде фебрильной лихорадки в течение 4 сут. зарегистрирована только у 0,5% пациентов ( $n=3$ ), имеющих хронический аденоидит и рецидивирующий средний отит в анамнезе. Местные реакции на введение вакцины не отмечены.

Нежелательных побочных явлений, потребовавших отмены препаратов или назначения дополнительного лечения, при профилактическом приёме релиз-активного препарата, азоксимера бромид и альфа-2b-ИФН не отмечено ни у одного ребёнка. Переносимость названных препаратов была признана отличной. Следует отметить, что при профилактическом применении препарата альфа-2b-ИФН существенных побочных эффектов не отмечалось, однако в начале лечения возникало кратковременное чихание и ринорея.

Анализ частоты острых бронхитов, пневмоний, ОСО и ХВЗ ЛОР-органов через год после проведения вакцинации показал достоверно положительную динамику (табл. 18).

В сравнение с группой контроля, в группе ПКВ13, на 50% сократились случаи неинвазивных пневмоний, отмечается их отсутствие в группах с предвакцинальной подготовкой ( $p_{1-2} = 0,0359$ ;  $p_{1-3} = 0,0129$ ;  $p_{1-4} = 0,0121$ ;  $p_{1-5} = 0,0123$ ).

Значительно реже: на 32,1% (ПКВ13); 40% (ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ), 58,3% (ПКВ13+AzBr) и 90,9% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН), встречались случаи острых бронхитов ( $p_{1-2} = 0,0259$ ;  $p_{1-3} = 0,0037$ ;  $p_{1-4} = 0,0193$ ;  $p_{1-5} = 0,0001$ ).

Острые отиты сократились на 47,3% (ПКВ13); 57,1% (ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ); 63,6% (ПКВ13+AzBr) и 85% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН) ( $p_{1-2}=0,0003$ ;  $p_{1-3}=0,0025$ ;  $p_{1-4} = 0,0006$ ;  $p_{1-5} = 0,0000$ ).

Таблица 18 – Оценка динамики частоты острых бронхитов, пневмоний, ОСО и обострений хронической патологии ЛОР-органов, (n=829)

Показатели	Количество эпизодов (всего)	Контроль N (%)	ПКВ13 N (%)	ПКВ13+ AT-INF- $\gamma$ N (%)	ПКВ13+ AzBr N (%)	ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF N (%)	Достоверность различий						
		p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>До вакцинации</b>													
Пневмония	35	11 (4,5)	10 (3,7)	5 (4,9)	5 (4,7)	4 (3,8)	0,6792	0,8559	0,9287	0,7842	0,6101	0,6740	0,9748
Острый бронхит	85	24 (9,7)	28 (10,4)	10 (9,8)	12 (11,2)	11 (10,5)	0,7828	0,9748	0,6688	0,8284	0,8559	0,8284	1,0000
Острый средний отит	167	49 (19,8)	55 (20,5)	21 (20,6)	22 (20,6)	20 (19)	0,8475	0,8744	0,8769	0,8648	1,0000	1,0000	0,7494
Хронический тонзиллит (> 3-х раз в год)	294	31 (12,6)	32 (11,9)	11 (10,8)	12 (11,2)	12 (11,4)	0,8320	0,6443	0,7237	0,7693	0,7567	0,8434	0,8904
Хронический аденоидит (> 3-х раз в год)	1641	121 (49)	134 (50)	49 (48)	51 (47,7)	51 (48,6)	0,8179	0,8719	0,8196	0,9436	0,7356	0,6828	0,8034
<b>После вакцинации (через 12 мес.)</b>													
Пневмония	18	13 (5,3)	5 (1,9)	-	-	-	0,0359	0,0129	0,0121	0,0123	0,3283	0,3272	0,3275
Острый бронхит	60	32 (13)	19 (7,1)	6 (5,9)	5 (4,7)	1 (1)	0,0259	0,0037	0,0193	0,0001	0,6792	0,3877	0,0189
Острый средний отит	95	56 (22,7)	29 (10,8)	9 (8,8)	8 (7,5)	3 (2,6)	0,0003	0,0025	0,0006	0,0000	0,5716	0,3267	0,0128
Хронический тонзиллит (> 3-х раз в год)	59	31 (12,6)	19 (7,1)	5 (4,9)	5 (4,7)	1 (1)	0,0365	0,0326	0,0243	0,0002	0,4451	0,3877	0,0189
Хронический аденоидит (> 3-х раз в год)	912	135 (54,7)	90 (33,6)	31 (30,4)	27 (25,2)	24 (22,9)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,5587	0,1151	0,0432
<i>Примечание.</i> — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ : n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF: n=105.													

Признаки хронического тонзиллита (более 3-х раз в год), в сравнение с группой контроля, также имели достоверное снижение на 40,6% (ПКВ13); 54,5% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ); 58,3% (ПКВ13+AzBr) и 91,7% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) ( $p_{1-2} = 0,0365$ ;  $p_{1-3} = 0,0326$ ;  $p_{1-4} = 0,0243$ ;  $p_{1-5} = 0,0002$ ).

Рецидивы хронических аденоидитов (более 3-х раз в год) через 12 мес. имели место лишь у 33,6% (ПКВ13), 30,4% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 25,2% (ПКВ13+AzBr) и 22,9% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) детей вакцинированных групп, в то время как в группе контроля у 54,7% положительной динамики не отмечено ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

При этом частота острых бронхитов ( $p_{2-5} = 0,0189$ ), острых средних отитов ( $p_{2-5} = 0,0128$ ), рецидивов тонзиллитов ( $p_{2-5} = 0,0189$ ) и аденоидитов ( $p_{2-5} = 0,0432$ ), в сравнение с детьми, получившим только вакцинацию «ПКВ13», достоверно различалась при предвакцинальной подготовке  $\alpha$ 2b-ИНФ.

Установлено, что в отличие от группы, получившей только вакцинацию «ПКВ13», детям с предвакцинальной подготовкой, в 2,5 раза реже понадобилось назначение антибактериальной терапии, и не потребовалась госпитализация. В смене лечения и дополнительных лечебных мероприятиях нуждались только дети из группы контроля.

Сравнительный анализ динамики течения ОРИ, пневмоний, острых бронхитов и ХВЗ ЛОР-органов в днях, у наблюдавшихся пациентов с хроническими очагами инфекции в носоглотке, выявил убедительные преимущества использования вакцинопрофилактики с предвакцинальной подготовкой (таблица 19).

В целом, средняя продолжительность одного случая ОРИ во всех вакцинированных группах, в отличие от группы контроля ( $14,7 \pm 2,76$  дней) сократилась на 3 – 4 дня ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). При этом, в группе ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  продолжительность течения ОРИ достоверно уменьшилась в сравнение с группой ПКВ13 (с  $13,9 \pm 7,71$  до  $8,9 \pm 6,36$  дней,  $p_{2-3} = 0,0326$ ).

Таблица 19 – Оценка динамики средней продолжительности одного случая заболевания (дни) до и после вакцинации, (n=829)

Показатели	Контроль (M±m)	ПКВ13 (M±m)	ПКВ13+ АТ-ИФV-γ (M±m)	ПКВ13+ AzBr (M±m)	ПКВ13+ α2b-ИФV (M±m)	Достоверность различий						
	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>	p <sub>5</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
<b>До вакцинации</b>												
ОРИ	14,1±4,88	13,8±5,37	13,9±7,71	13,3±3,75	14,2±3,32	0,7713	0,8774	0,3623	0,9051	0,9403	0,5918	0,6563
Пневмония	21,9±7,14	21,6±10,75	21,3±9,69	20,9±10,75	22,2±9,55	0,8701	0,7259	0,5861	0,8594	0,8840	0,7461	0,7691
Острый бронхит	10,6±3,04	10,2±5,23	9,8±5,16	10,7±2,05	10,8±6,15	0,6423	0,3496	0,8478	0,8376	0,7020	0,5322	0,6017
Острый средний отит	9,8±4,31	10,3±4,53	9,1±5,09	10,8±4,17	9,5±5,16	0,5742	0,4618	0,2442	0,7538	0,2187	0,5683	0,4138
Хронический тонзиллит	9,2±1,27	9,8±2,19	9,9±5,44	9,1±6,36	9,4±1,34	0,1004	0,7060	0,9137	0,4484	0,2835	0,4655	0,2765
Хронический аденоидит	13,2±3,18	12,7±5,66	12,9±1,06	14,3±2,19	13,6±1,63	0,5884	0,5299	0,0495	0,4324	0,8069	0,0680	0,2848
<b>После вакцинации (через 12 мес.)</b>												
ОРИ	14,7±2,76	11,3±1,56	8,9±6,36	9,5±2,05	9,8±4,31	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0326	0,0670	0,1003
Пневмония	21,5±7,99	15,9±9,12	-	-	-	0,0019	-	-	-	-	-	-
Острый бронхит	10,8±4,74	9,1±3,18	9,8±3,04	7,2±2,76	7,7±5,73	0,0002	0,0004	0,0000	0,0003	0,7493	0,0227	0,0361
Острый средний отит	9,4±3,75	8,6±6,22	7,1±5,52	6,4±3,68	6,7±4,17	0,0459	0,0183	0,0002	0,0013	0,6725	0,2459	0,3997
Хронический тонзиллит	10,2±4,38	8,7±2,90	8,9±2,76	7,2±3,39	7,6±6,93	0,0489	0,0028	0,0000	0,0031	0,1636	0,0002	0,0436
Хронический аденоидит	13,4±1,27	9,3±4,24	9,9±3,82	7,1±4,17	7,5±1,63	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,6224	0,0104	0,0208
<i>Примечание.</i> — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+АТ-ИФV-γ: n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+α2b-ИФV: n=105.												

Средняя продолжительность течения острых бронхитов ( $p_{1-2} = 0,0002$ ;  $p_{1-3} = 0,0004$ ;  $p_{1-4} = 0,0000$ ;  $p_{1-5} = 0,0003$ ), пневмонии ( $p_{1-2} = 0,0019$ ), острых средних отитов ( $p_{1-2} = 0,0459$ ;  $p_{1-3} = 0,0183$ ;  $p_{1-4} = 0,0002$ ;  $p_{1-5} = 0,0013$ ) также имела положительный результат. Длительность течения названных заболеваний в среднем сократилась от 2-х до 5-ти дней (табл. 19).

Преимущества применения вакцинации «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё, отмечены при течении рецидивов хронических аденоидитов, длительность которых уменьшилась на 3 – 6 дней ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Достоверно раньше (на 1 – 2 дня) исчезали клинические проявления признаков хронических тонзиллитов ( $p_{1-2} = 0,0489$ ;  $p_{1-3} = 0,0028$ ;  $p_{1-4} = 0,0000$ ;  $p_{1-5} = 0,0031$ ).

Установлено, что длительность течения острых бронхитов ( $p_{2-4} = 0,0227$ ,  $p_{2-5} = 0,0361$ ); хронических тонзиллитов ( $p_{2-4} = 0,0002$ ,  $p_{2-5} = 0,0436$ ); аденоидитов ( $p_{2-4} = 0,0104$ ,  $p_{2-5} = 0,0208$ ), в сравнение с группой ПКВ13, показала статистическую разницу при предвакцинальной подготовке азоксимера бромидом и  $\alpha 2b$ -ИНФ.

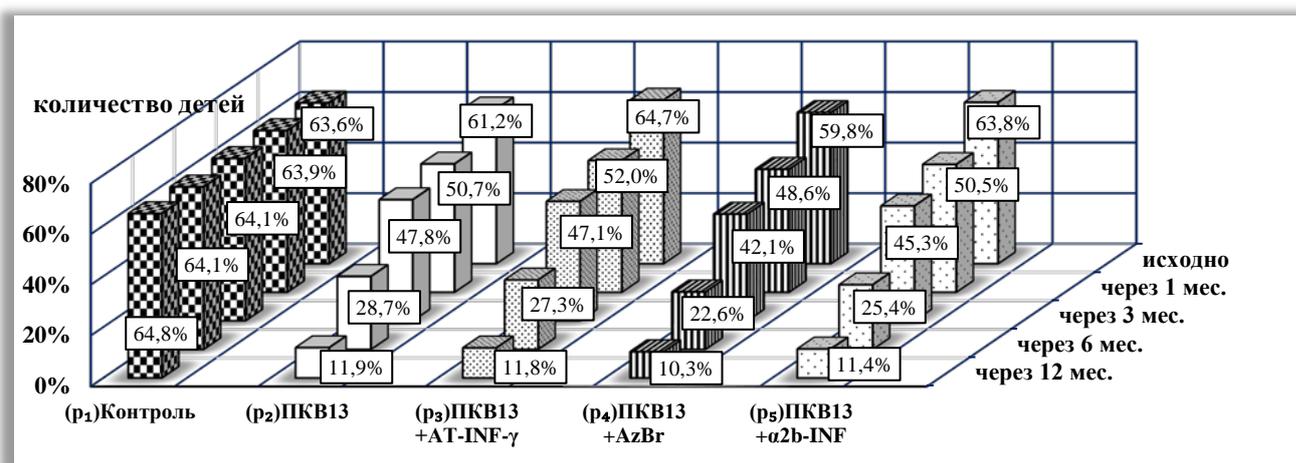
#### **4.2. Оценка клинической эффективности вакцинации «ПКВ13» детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него**

Динамика относительного количества детей с хроническим аденоидитом в периоде ремиссии, предъявлявших субъективные жалобы в различные сроки до и после вакцинации, представлена на рисунках 4 – 8.

Можно отметить, что уже через месяц после вакцинации значительно снизилось количество детей с жалобами на периодическое затруднение носового дыхания, слизистое отделяемое из носа и храп во время сна.

Наиболее лучшая динамика в периоде ремиссии хронического аденоидита, прослежена в отношении жалоб на затруднение носового дыхания (рис. 4).

Через 1 месяц после вакцинации у 10,5% (ПКВ13), 12,7% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 11,2% (ПКВ13+AzBr) и 13,3% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ) пациентов, данной жалобы не осталось ( $p_{1-2} = 0,0025$ ;  $p_{1-3} = 0,0369$ ;  $p_{1-4} = 0,0069$ ;  $p_{1-5} = 0,0181$ ).



Примечание. \* — Достоверность различий:

	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	0,5795	0,8395	0,5033	0,9643
через 1 мес. —	0,0025	0,0369	0,0069	0,0181
через 3 мес. —	0,0001	0,0027	0,0001	0,0011
через 6 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 12 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

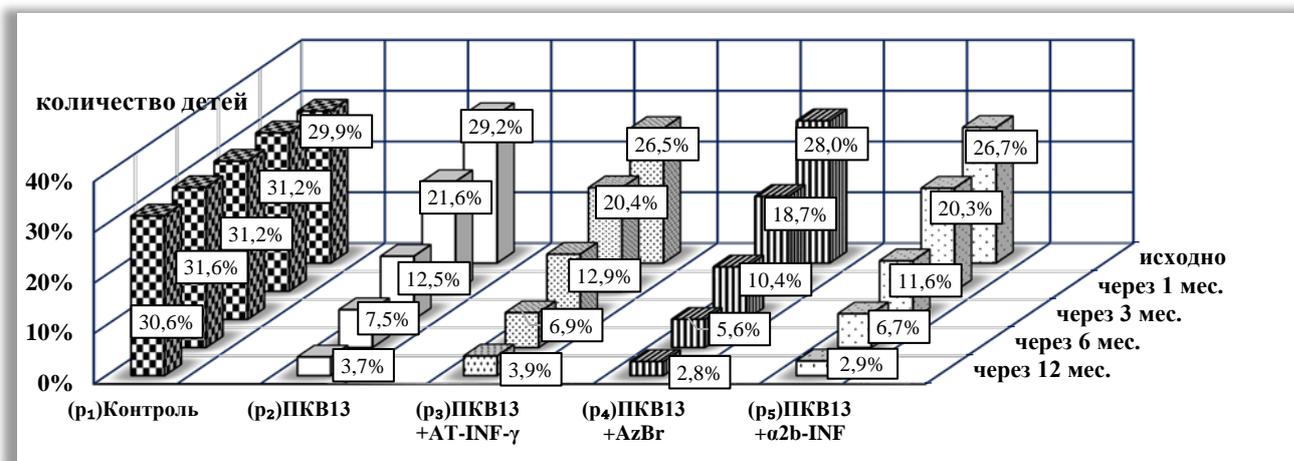
Рисунок 4 – Сравнительная оценка жалоб на затруднение носового дыхания (исходно, через 1, 3, 6, 12 мес.)

Через 6 мес. жалобу не предъявляли 32,5%, 37,4%, 37,2%, 38,4% детей ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Через год затруднённое носовое дыхание отмечено лишь у 11,9%, 11,8%, 10,3% и 11,4% вакцинированных дошкольников, в то время как в контрольной группе у 64,8% детей положительной динамики не отмечалось ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Периодические слизистые выделения из носа до вакцинации (в периоде ремиссии хронического аденоидита), наблюдались у 29,9% (контроль), 29,2% (ПКВ13), 26,5% (ПКВ13+AT-INF-γ), 28% (ПКВ13+AzBr), 26,7% (ПКВ13+α2b-INF) детей ( $p_{1-2} = 0,8320$ ;  $p_{1-3} = 0,5135$ ;  $p_{1-4} = 0,7153$ ;  $p_{1-5} = 0,5334$ ) (рис. 5).

Через 1 мес. после вакцинации (сравнение с группой контроля), только у 21,6% (ПКВ13), 20,4% (ПКВ13+AT-INF-γ), 18,7% (ПКВ13+AzBr) и 20,3% (ПКВ13+α2b-INF) пациентов, получивших вакцинацию, не отмечена положительная динамика ( $p_{1-2} = 0,0140$ ;  $p_{1-3} = 0,0153$ ;  $p_{1-4} = 0,0156$ ;  $p_{1-5} = 0,0224$ ). Через 6 мес. уже у 7,5%, 6,9%, 5,6% и 6,7%, и данные имели достоверные различия показателей ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Через год у 25,5%, 22,6%, 25,2%, 23,8% вакцинированных детей отсутствовало периодическое отделяемое носоглоточной

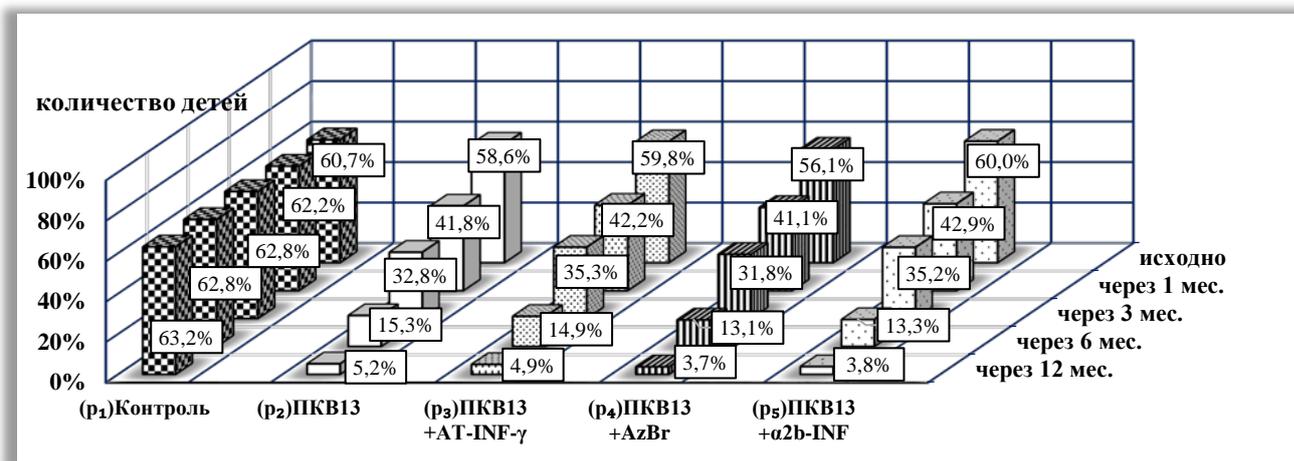
миндалины слизистого характера, отмечалось хорошее самочувствие, восстановилось адекватное носовое дыхание ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).



Примечание. \* — Достоверность различий:

	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	0,8320	0,5135	0,7153	0,5334
через 1 мес. —	0,0140	0,0153	0,0156	0,0224
через 3 мес. —	0,0000	0,0003	0,0001	0,0000
через 6 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 12 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Рисунок 5 – Сравнительная оценка жалоб на слизистое отделяемое в носовых ходах (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)



Примечание. \* — Достоверность различий:

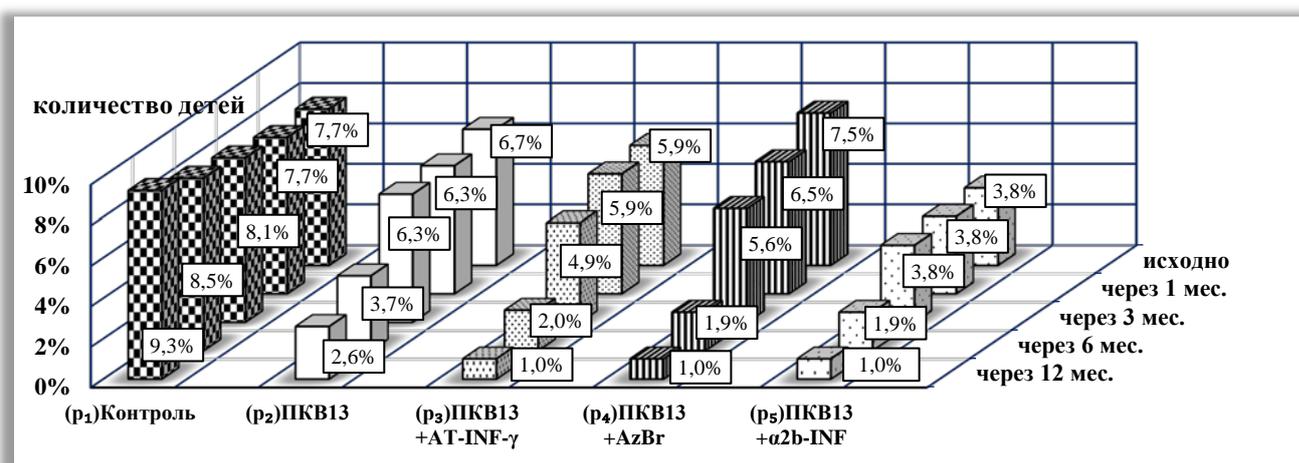
	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	0,6199	0,8719	0,4131	0,8993
через 1 мес. —	0,0000	0,0005	0,0002	0,0007
через 3 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 6 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 12 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Рисунок 6 – Сравнительная оценка жалоб на храп во время сна (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Дети с жалобами на храп во время сна во всех группах, до включения в исследование, составляли более половины обследуемых (рис. 6). Через 1 месяц после вакцинации данная жалоба отмечается у 41,8% (ПКВ13), 42,2% (ПКВ13+АТ-ИФV-γ), 41,1% (ПКВ13+AzBr) и 42,9% (ПКВ13+α2b-ИФV) вакцинированных ( $p_{1-2} = 0,0000$ ;  $p_{1-3} = 0,0005$ ;  $p_{1-4} = 0,0002$ ;  $p_{1-5} = 0,0007$ ); через 6 месяцев – у 15,3%, 14,9%, 13,1% и 13,3% детей, а через год сохраняется лишь у 5,2%, 4,9%, 3,7% и 3,8% детей ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

В контрольной группе на всем протяжении наблюдения положительной динамики в отношении перечисленных жалоб не отмечалось ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Отмечена положительная динамика уменьшения количества детей с понижением слуха в вакцинированных группах (рис. 7): с 6,7% (ПКВ13), 5,9% (ПКВ13+АТ-ИФV-γ), 7,5% (ПКВ13+AzBr), 3,8% (ПКВ13+α2b-ИФV) до вакцинации, до 3,7%, 2%, 1,9%, 1,9% – через 6 мес. ( $p_{1-2} = 0,0230$ ;  $p_{1-3} = 0,0304$ ;  $p_{1-4} = 0,0186$ ;  $p_{1-5} = 0,0192$ ). Через год симптомы понижения слуха уменьшились достоверно значимо до 2,6%, 1%, 1% и 1% детей ( $p_{1-2} = 0,0012$ ;  $p_{1-3} = 0,0041$ ;  $p_{1-4} = 0,0023$ ;  $p_{1-5} = 0,0023$ ). Количество детей в контрольной группе с пониженным слухом в динамике увеличилось (с 7,7% до 9,3%).

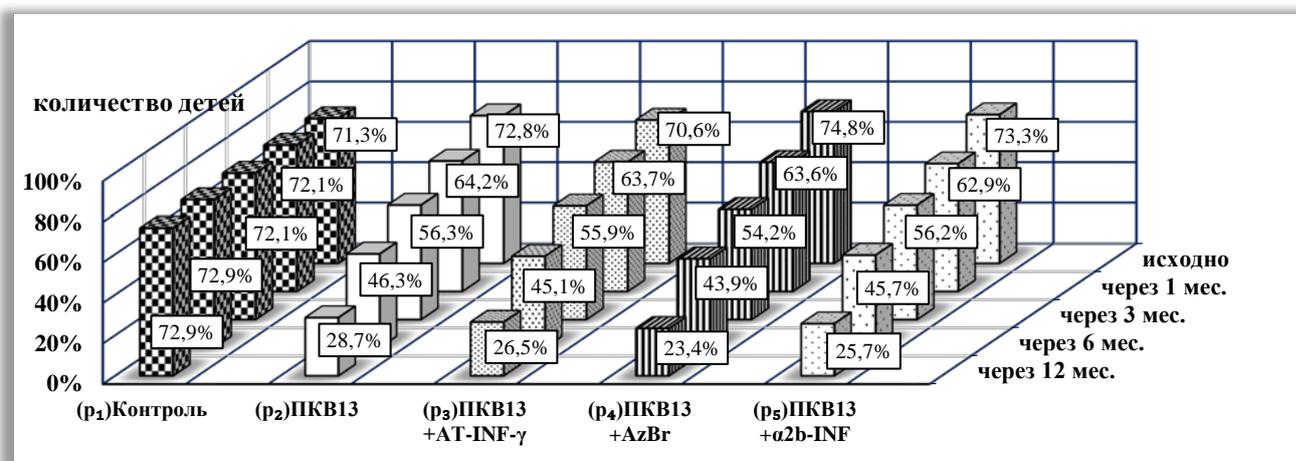


Примечание. \* — Достоверность различий:

	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	0,6680	0,5507	0,9436	0,1774
через 1 мес. —	0,5485	0,5507	0,7034	0,1774
через 3 мес. —	0,4413	0,2925	0,4096	0,1443
через 6 мес. —	0,0230	0,0304	0,0186	0,0192
через 12 мес. —	0,0012	0,0041	0,0023	0,0023

Рисунок 7 – Сравнительная оценка динамики понижения слуха (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

У более 70% детей, состоявших на диспансерном учёте с хроническим аденоидитом и тонзиллитом, до вакцинации, выявлено увеличение заднешейной группы лимфоузлов (рис. 8) ( $p_{1-2} = 0,7034$ ;  $p_{1-3} = 0,8993$ ;  $p_{1-4} = 0,4976$ ;  $p_{1-5} = 0,6919$ ). В течение года после вакцинации лимфатические узлы у детей в вакцинированных группах достоверно уменьшались в размерах, и к окончанию исследования пальпировались лишь у 28,7%, 26,5%, 23,4% и 25,7% дошкольников ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).



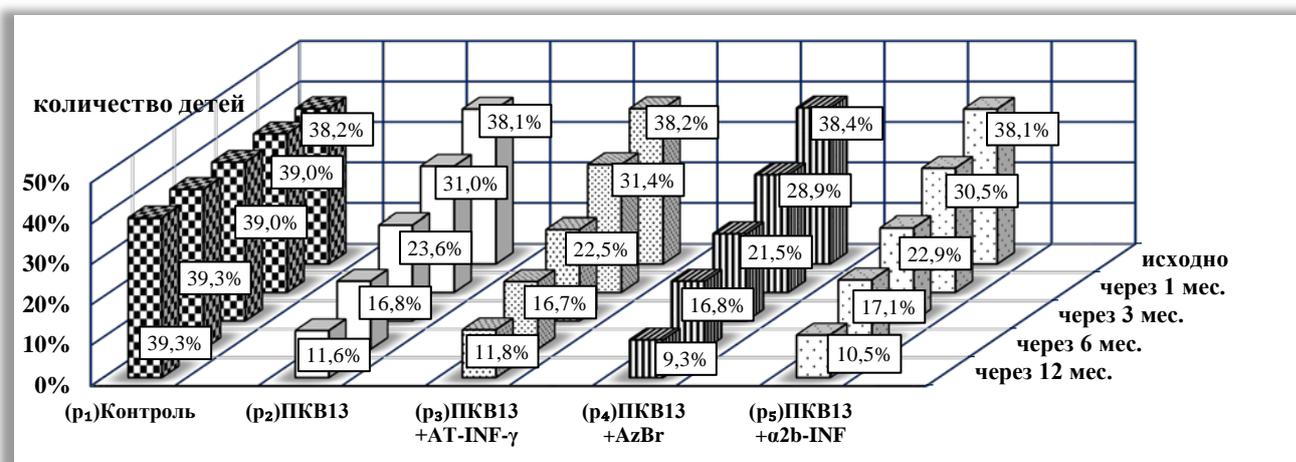
Примечание. \* — Достоверность различий:

	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	0,7034	0,8993	0,4976	0,6919
через 1 мес. —	0,0554	0,1234	0,1102	0,0866
через 3 мес. —	0,0002	0,0034	0,0011	0,0037
через 6 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 12 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Рисунок 8 – Сравнительная оценка виража шейных и затылочных лимфатических узлов (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Анализ динамики реакции подчелюстных лимфатических узлов при дифференцированном подходе к вакцинации и без него (рис. 9), также показал их достоверное уменьшение в течение 12 мес. наблюдения: с исходных данных 38,1% (ПКВ13), 38,2% (ПКВ13+AT-INF-γ), 38,4% (ПКВ13+AzBr), 38,1% (ПКВ13+α2b-INF) ( $p_{1-2} = 1,000$ ;  $p_{1-3} = 0,9748$ ;  $p_{1-4} = 0,9643$ ;  $p_{1-5} = 1,000$ ) до 11,6%, 11,8%, 9,3%, 10,5% соответственно ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Через год у 28,3% (ПКВ13), 27,2% (ПКВ13+AT-INF-γ), 28,9% (ПКВ13+AzBr), 27,9% (ПКВ13+α2b-INF) отсутствовали жалобы на дискомфорт и першение в горле ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). 3%

пациентов, имеющих в анамнезе хронический тонзиллит, не испытывали затруднения при глотании ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).



Примечание. \* — Достоверность различий:

	$p_{1-p_2}$	$p_{1-p_3}$	$p_{1-p_4}$	$p_{1-p_5}$
исходно —	1,000	0,9748	0,9643	1,000
через 1 мес. —	0,0601	0,1864	0,0747	0,1344
через 3 мес. —	0,0002	0,0001	0,0015	0,0037
через 6 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
через 12 мес. —	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000

Рисунок 9 – Сравнительная оценка выража подчелюстных лимфатических узлов (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Убедительным свидетельством высокой эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции детей, имеющих в анамнезе хронические очаги инфекции в носоглотке с предвакцинальной подготовкой и без неё, является уменьшение степени гипертрофии глоточной и небных миндалин со II-ой до I-ой степени (рис. 10, рис. 11).

У подавляющего большинства исследуемых (практически у каждого второго с ГГМ и каждого четвертого с ГНМ из вакцинированных групп), через год после вакцинации «ПКВ13», отмечался хороший результат, характеризовавшийся уменьшением объёма глоточной и небных миндалин до I степени, полным восстановлением носового дыхания.

Уменьшение гипертрофии глоточной миндалины со II-ой до I-ой степени отмечено в три и более раза (рис. 10): с исходных значений 79,1% (ПКВ13), 79,4% (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ), 79,4% (ПКВ13+AzBr), 79,1% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -INF) ( $p_{1-2} = 0,8559$ ;  $p_{1-3} = 0,9436$ ;  $p_{1-4} = 0,9436$ ;  $p_{1-5} = 0,8795$ ) до 67,2%, 67,6%, 57,9%, 64,8% детей

соответственно через 1 мес.; через 3 мес. – до 39,9%, 39,2%, 33,6%, 38,1%; через 6 мес. – до 31,7%, 31,4%, 25,2%, 72,0%.  
 через 12 мес. – до 11,3%, 70,2%, 73,6%, 81,3%, 74,3%.

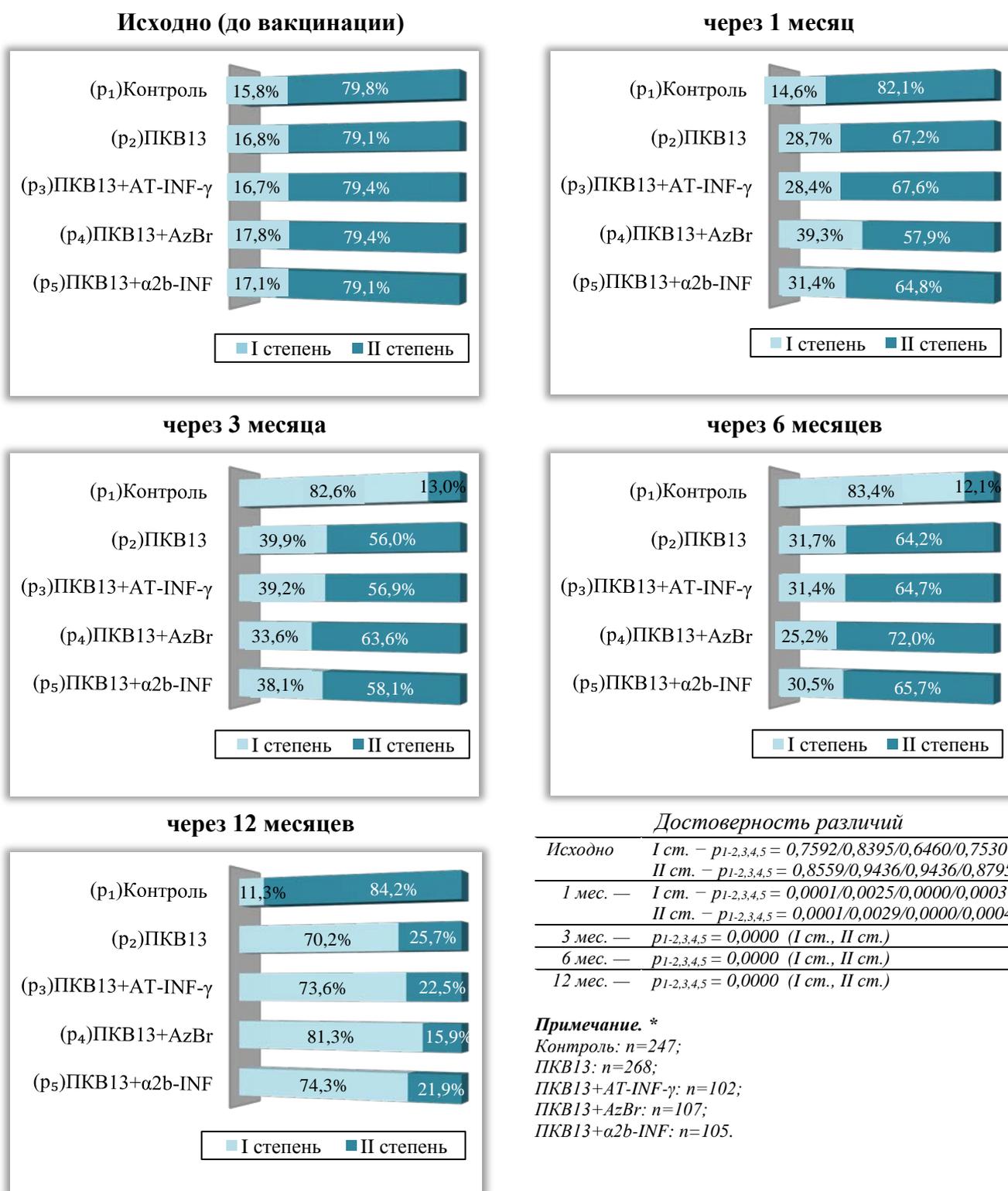


Рисунок 10 – Сравнительная оценка динамики степени гипертрофии глоточной миндалины (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

В целом, через год у 53,4% (ПКВ13), 56,9% (ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ), 63,5% (ПКВ13+AzBr) и 57,2% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН) пациентов отмечено улучшение клинической картины ГТМ II-ой степени ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

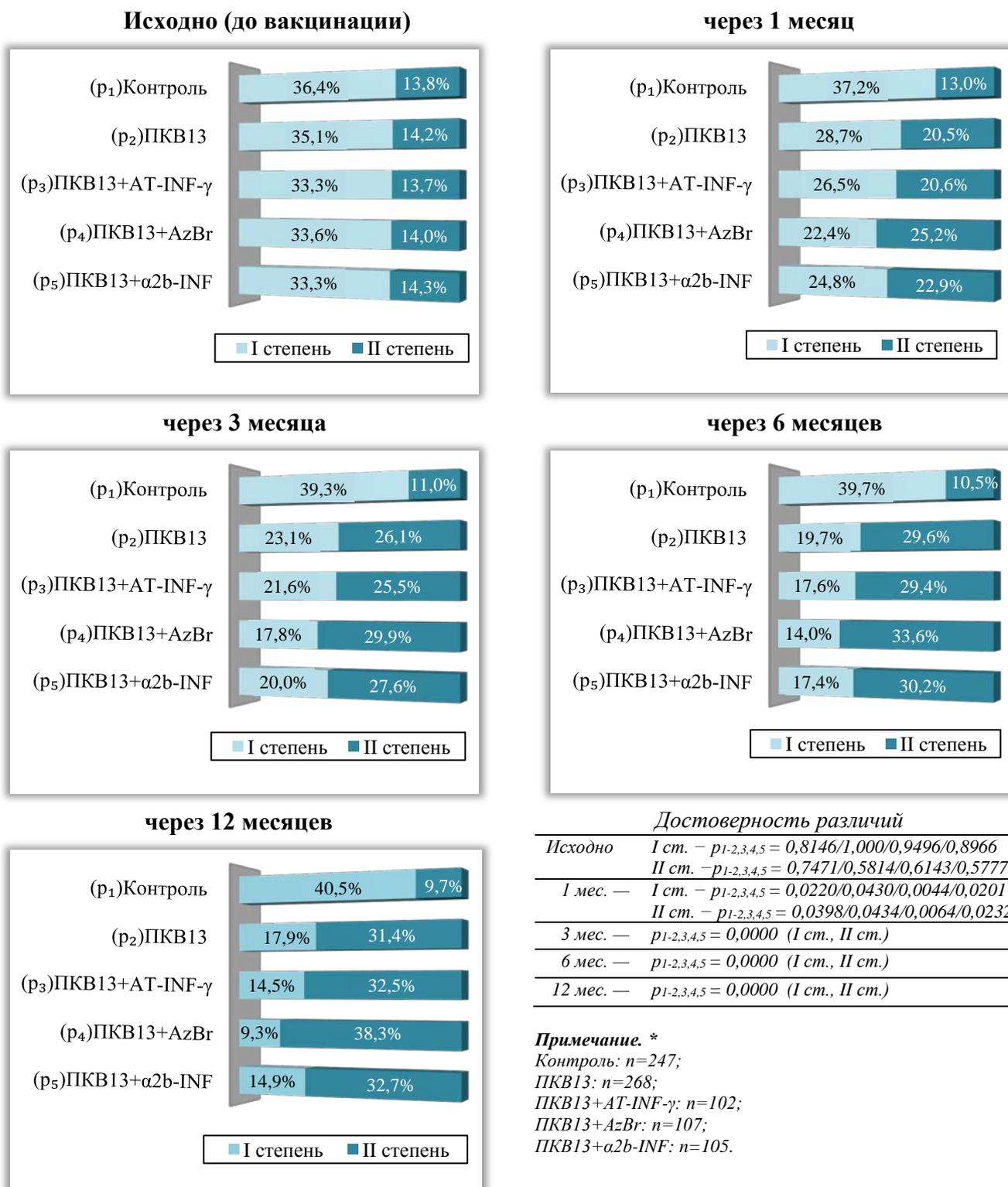


Рисунок 11 – Сравнительная оценка динамики степени гипертрофии небных миндалин (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Аналогичная положительная динамика прослеживалась в отношении гипертрофированных небных миндалин (рис. 11). Количество пациентов с ГНМ I-ой ст. в течение года увеличилось более чем в два раза. Через 1 мес. количество детей с ГНМ I-ой ст. возросло до 20,5%, 20,6%, 25,2% и 22,9% соответственно; через 3 мес. – до 26,1%, 25,5%, 29,9%, 27,6%; через 6 мес. – до 29,6%, 29,4%, 33,6%, 30,2% ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Через год у 17,2% (ПКВ13), 18,8% (ПКВ13+АТ-ИФ- $\gamma$ ), 24,3% (ПКВ13+AzBr) и 18,4% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИФ) вакцинированных детей отмечено уменьшение ГНМ со II-ой до I-ой ст.

Следует отметить результат после предвакцинальной подготовки азоксимера бромидом. Через 12 мес. после вакцинации только у 15,9% пациентов данной группы с ГГМ II-ой степени и у 9,3% с ГНМ II-ой степени не отмечено улучшения клинической картины. В сравнение с группой ПКВ13 динамика уменьшения ГГМ со II-ой до I-ой степени имела разницу на 9,8% ( $p_{2-4} = 0,0403$ ), ГНМ – на 6,9% ( $p_{2-4} = 0,0486$ ). Улучшение клинической картины объема глоточной и небных миндалин на фоне приёма релиз-активного препарата и  $\alpha 2b$ -ИФ также свидетельствует о высокой клинической эффективности при сочетанном использовании вакцинации «ПКВ13» и неспецифической профилактики. Степень гипертрофии глоточной и небных миндалин в группе контроля не изменилась и даже имела тенденцию к увеличению с 79,8% до 84,2% (глоточная миндалина) и с 36,4% до 40,5% (небные миндалины) ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Таким образом, у  $\frac{1}{2}$  пациентов вакцинированных групп (50,5%,  $n=294$ ) на фоне дифференцированного подхода к вакцинации и без него восстановлено носовое дыхание, у 24,6% ( $n=143$ ) отсутствовало периодическое слизистое отделяемое носоглоточной миндалины; у 56,5% ( $n=329$ ) произошло уменьшение объема глоточной и у 18,9% ( $n=110$ ) небных миндалин со II-ой до I-ой степени. К концу исследования у 54% ( $n=314$ ) во время ночного сна не отмечалось сопения и храпа; у 4,5% ( $n=26$ ) отсутствовали симптомы понижения слуха; 28,2% ( $n=164$ ) не предъявляли жалобы на ощущение дискомфорта и першение в горле. 3% пациентов, имеющих в анамнезе хронический тонзиллит, не испытывали затруднения при глотании.

Таблица 20 – Оценка динамики удельного веса детей с соматометрическими показателями ниже 25-го и выше 75-го центилей, (n=829)

Показатели	Всего N (%)	Контроль N (%)	ПКВ13 N (%)	ПКВ13+ AT-INF-γ N (%)	ПКВ13+ AzBr N (%)	ПКВ13+ α2b-INF N (%)	Достоверность различий						
		p1	p2	p3	p4	p5	p1 – p2	p1 – p3	p1 – p4	p1 – p5	p2 – p3	p2 – p4	p2 – p5
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<b>До вакцинации</b>													
Дефицит массы тела (центиль < 25)	191 (23,0)	60 (24,3)	65 (24,3)	19 (18,6)	24 (22,4)	23 (21,9)	1,000	0,2502	0,7053	0,6293	0,2483	0,7073	0,6308
Избыток массы тела (центиль > 75)	67 (8,1)	22 (8,9)	27 (10,0)	8 (7,8)	5 (4,7)	5 (4,8)	0,6515	0,7471	0,1681	0,1813	0,5120	0,0909	0,0994
Низкий рост (центиль < 25)	183 (22,1)	53 (21,5)	59 (22,0)	22 (21,6)	24 (22,4)	25 (23,8)	0,8795	0,9748	0,8395	0,6271	0,9244	0,9287	0,7093
Высокий рост (центиль > 75)	69 (8,3)	25 (10,1)	28 (10,4)	5 (4,9)	6 (5,6)	5 (4,8)	0,9025	0,1136	0,1676	0,0994	0,0944	0,1405	0,0820
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (центиль < 25)	82 (9,9)	24 (9,7)	26 (9,7)	10 (9,8)	11 (10,2)	11 (10,5)	1,000	0,9748	0,8695	0,8284	0,9748	0,8648	0,8213
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (центиль > 75)	46 (5,5)	15 (6,1)	14 (5,2)	6 (5,9)	6 (5,6)	5 (4,8)	0,6766	0,9436	0,8648	0,6271	0,8018	0,8821	0,8559
<b>После вакцинации (через 12 мес.)</b>													
Дефицит массы тела (центиль < 25)	106 (12,8)	69 (27,9)	20 (7,5)	5 (4,9)	6 (5,6)	6 (5,7)	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,3805	0,5230	0,5570
Избыток массы тела (центиль > 75)	51 (6,2)	22 (8,9)	16 (6)	5 (4,9)	4 (3,7)	4 (3,8)	0,2028	0,2028	0,1191	0,1193	0,6919	0,4564	0,6094
Низкий рост (центиль < 25)	143 (17,2)	59 (23,9)	40 (14,9)	15 (14,7)	14 (13,1)	15 (14,3)	0,0100	0,0463	0,0211	0,0431	0,9563	0,6468	0,8744
Высокий рост (центиль > 75)	71 (8,6)	38 (15,4)	23 (8,6)	4 (3,9)	3 (2,8)	3 (2,9)	0,0170	0,0019	0,0004	0,0004	0,1781	0,0689	0,0683
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (центиль < 25)	48 (5,8)	25 (10,1)	14 (5,2)	3 (2,9)	3 (2,8)	3 (2,9)	0,0358	0,0287	0,0181	0,0187	0,4194	0,4152	0,4164
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (центиль > 75)	22 (2,7)	14 (5,7)	5 (1,9)	1 (1)	1 (0,9)	1 (1)	0,0329	0,0469	0,0454	0,0464	1,000	0,6788	1,000
<i>Примечание.</i> — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF-γ: n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+α2b-INF: n=105.													

У 46% (n=268) детей отмечалось достоверное уменьшение размеров шейных и затылочных лимфатических узлов, у 27,1% (n=158) – подчелюстных лимфатических узлов.

Через 12 мес. после начала исследования выявлена разнонаправленная динамика биометрических параметров здоровья (таблица 20).

Установлено уменьшение удельного веса детей с дефицитом массы тела (ДМТ) в группах дошкольников, получивших вакцинацию «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё. В группе ПКВ13 динамика уменьшения ДМТ составила 16,8% детей; ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$  – 13,7% детей; ПКВ13+AzBr – 16,8%; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН – 16,2% ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Значительно сократилось количество дошкольников, получивших вакцинацию «ПКВ13», с низким (на 7,1%; 6,9%; 9,3%; 9,5% соответственно) ( $p_{1-2} = 0,0100$ ;  $p_{1-3} = 0,0463$ ;  $p_{1-4} = 0,0211$ ;  $p_{1-5} = 0,0431$ ) и высоким ростом (на 1,6%; 1%; 2,8%; 1,9%) ( $p_{1-2} = 0,0170$ ;  $p_{1-3} = 0,0019$ ;  $p_{1-4} = 0,0004$ ;  $p_{1-5} = 0,0004$ ).

Соответственно к концу исследования, в сравнение с группой контроля, существенно различался ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) < 25 центиля ( $p_{1-2} = 0,0358$ ;  $p_{1-3} = 0,0287$ ;  $p_{1-4} = 0,0181$ ;  $p_{1-5} = 0,0187$ ) и ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) > 75 центиля ( $p_{1-2} = 0,0329$ ;  $p_{1-3} = 0,0469$ ;  $p_{1-4} = 0,0454$ ;  $p_{1-5} = 0,0464$ ). При этом в динамике, внутригрупповые различия по вышеперечисленным показателям среди вакцинированных дошкольников, статистических различий не имели.

В группе контроля через год отмечается более значительный прирост длины тела (с 10,1% до 15,4% детей) и менее значительный массы тела (с 24,3% до 27,9% детей).

Физическое развитие по признаку гармоничности в группах до начала исследования не выявило статистических различий (рис. 12).

Через 12 мес. после вакцинации установлено, что только у 17,9% (ПКВ13), 18,7% (ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ), 16,7% (ПКВ13+AzBr) и 17,1% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН) детей вакцинированных групп, к концу исследования физическое развитие расценивалось как дисгармоничное.

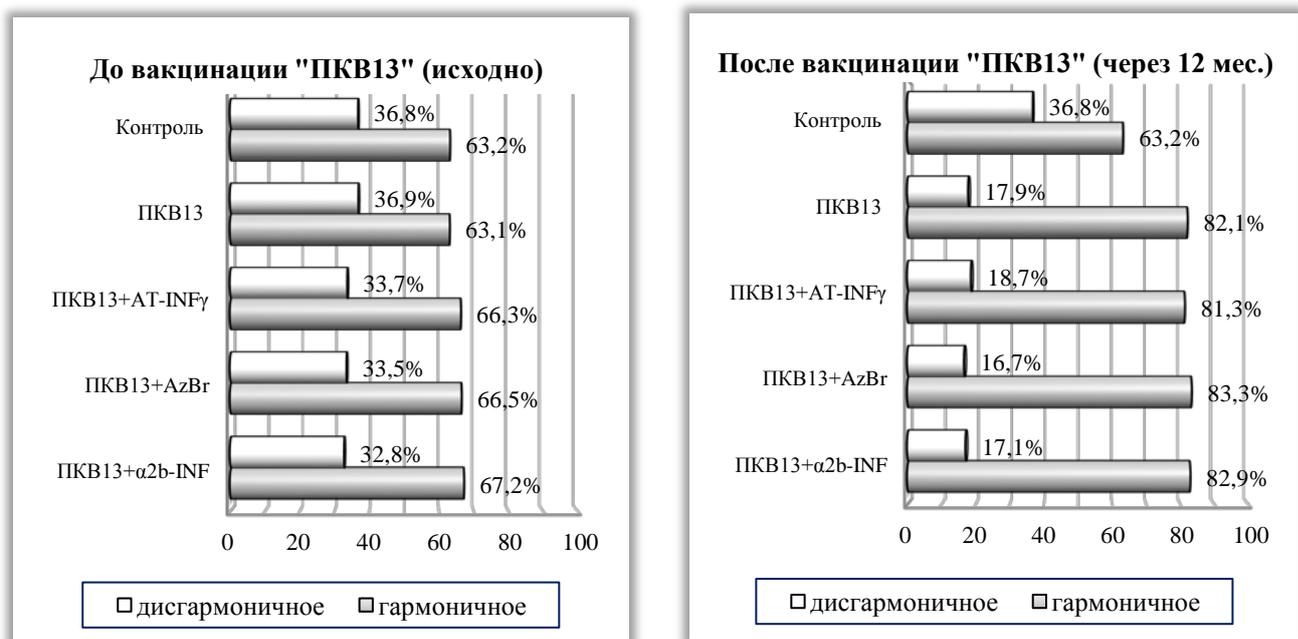


Рисунок 12 – Оценка динамики физического развития по признаку гармоничности, (n=829)

Анализируя динамику структуры групп здоровья, статистически значимых изменений через год после вакцинации «ПКВ13», не установлено (рис. 13).

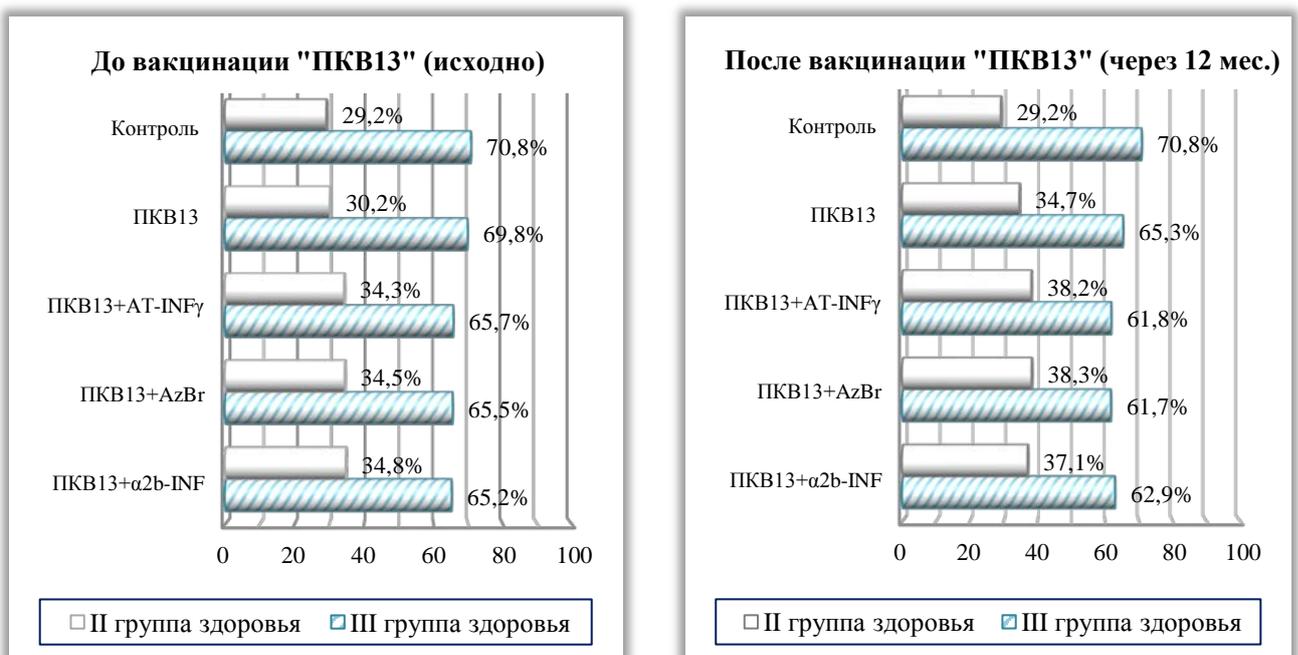


Рисунок 13 – Оценка динамики групп здоровья, (n=829)

Уменьшения удельного веса детей III группы здоровья за счёт перевода дошкольников во II группу отмечено в единичных случаях – 23 (2,8%) ребенка. К концу исследования III группа здоровья составила 65,7%, II группа соответственно – 34,3%.

Тем не менее, влияние вакцинации на острую респираторную заболеваемость и частоту обострений ХВЗ ЛОР-органов позволили снять с диспансерного наблюдения 58,1% детей (n=482).

#### **4.3. Оценка динамики показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима у детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» и без него**

Частые повторные ОРИ, хронические бактериальные инфекции у детей дошкольного возраста изменяют иммунологическую реактивность, в основе которой лежат многочисленные механизмы. Ряд авторов обосновывают точку зрения, согласно которой клиническая картина воспалительного процесса в носоглотке в значительной степени определяется состоянием системного иммунитета [51, 91, 128]. В настоящее время убедительно аргументирована концепция, согласно которой состояние системного иммунитета, местного иммунитета респираторного тракта и реакций неспецифической резистентности определяют течение и исход ХВЗ в носоглотке любой этиологии [48, 126].

Оценка показателей назоцитогрaмм, sIgA и лизоцима назального секрета детей с ХВЗН выявила некоторые отличительные черты в сравнение с условно здоровыми детьми (УЗД). Назоцитогрaмма здоровых детей (таблица 21) характеризуется достаточным уровнем мукоцилиндрического клиренса, о чём свидетельствует оптимальное содержание цилиндрического (31,7±17,68%) и плоского эпителия (54,82±22,63%). Достаточная фагоцитирующая активность нейтрофилов (ФАН – 0,05±0,01ЕД) обеспечивает низкую колонизацию слизистой ВДП кокковой флорой (АПЭ – 4,9±8,49%). Высокая защитная функция слизистых ВДП обеспечивается активностью лизоцима (65±19,45%) и содержанием

секреторного иммуноглобулина А ( $0,24 \pm 0,21$  г/л) в носоглоточном секрете (таблица 22).

Исходная морфологическая картина назоцитогрaмм детей с ХВЗН (таблица 21) показала, что доля клеток цилиндрического (ЦЭ) и плоского эпителия (ПЭ) была существенно ниже, чем у здоровых детей (ЦЭ:  $p_{1-6} = 0,0003$ ,  $p_{2-6} = 0,001$ ,  $p_{3-6} = 0,0002$ ,  $p_{4-6} = 0,0007$ ,  $p_{5-6} = 0,0014$ ); (ПЭ:  $p_{1-6} = 0,0044$ ,  $p_{2-6} = 0,0048$ ,  $p_{3-6} = 0,0083$ ,  $p_{4-6} = 0,0129$ ,  $p_{5-6} = 0,0039$ ). Вместе с этим доля клеток плоского эпителия, адсорбирующих на поверхности микрофлору (АПЭ), оказалась втрое выше ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ). Отмечено присутствие большого числа эозинофилов ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ), повышенное содержание нейтрофилов ( $p_{1-6} = 0,0014$ ,  $p_{2-6} = 0,0003$ ,  $p_{3-6} = 0,0004$ ,  $p_{4-6} = 0,0003$ ,  $p_{5-6} = 0,0006$ ) и выраженное угнетение их фагоцитарной активности ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ). Доля лимфоцитов оказалась одинаковой ( $p_{1-6} = 0,7017$ ,  $p_{2-6} = 1,000$ ,  $p_{3-6} = 0,5484$ ,  $p_{4-6} = 1,000$ ,  $p_{5-6} = 0,8055$ ).

Исходно активность лизоцима в назальном секрете у детей с ХВЗН была заметно ниже, чем у здоровых, и не соответствовала возрастной динамике развития местных и неспецифических факторов защиты слизистых ( $p_{1-6} = 0,0004$ ,  $p_{2-6} = 0,0007$ ,  $p_{3-6} = 0,0012$ ,  $p_{4-6} = 0,0008$ ,  $p_{5-6} = 0,0002$ ) (табл. 22). Было зарегистрировано существенное снижение концентрации sIgA, возрастной дефицит которого как системный, так и топический, является важным условием для формирования хронических очагов инфекции в носоглотке ( $p_{1-6} = 0,001$ ,  $p_{2-6} = 0,0077$ ,  $p_{3-6} = 0,001$ ,  $p_{4-6} = 0,0004$ ,  $p_{5-6} = 0,0024$ ) (см. табл. 22).

Таким образом, при сравнении цитологических показателей и факторов местного иммунитета у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке, с группой условно здоровых, достоверно отмечалось угнетение показателей местных и неспецифических факторов защиты. Выявленные особенности назоцитогрaмм с повышенным содержанием нейтрофилов указывали на наличие в носоглотке колоний бактериальной флоры, высокий процент эозинофилов свидетельствовал об имеющейся алергизации слизистой носовой полости. Значительную микробную обсеменённость ВДП подтверждали показатели АПЭ, угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАН), снижение

концентрации sIgA и лизоцима указывало на несостоятельность неспецифических факторов защиты.

Следовательно, незрелость иммунной системы у пациентов, страдающих хроническими воспалительными процессами в носоглотке, характеризуется низкой резервной возможностью гуморального звена слизистой оболочки респираторного тракта на фоне нарастания инфекционного индекса.

Таблица 21 – Оценка динамики показателей назоцитограмм у детей с ХВЗН, (n=829) (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Показатели назоцитограмм	Группы	Период исследования				
		Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
Цилиндрический эпителий, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	19,13±15,13	19,35±15,49	18,29±15,20	20,22±15,56	20,41±15,41
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	20,32±14,92	25,24±15,20	26,51±15,56	26,90±13,51	28,26±15,41
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$	19,64±12,73	32,52±14,28	32,34±12,59	33,41±14,04	33,93±14,62
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	20,63±12,87	31,59±14,64	30,26±15,20	31,82±15,56	32,52±15,56
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF	21,12±13,36	31,87±15,41	30,32±15,06	30,91±14,92	31,34±13,65
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	31,70±17,68	31,70±17,68	31,70±17,68	31,70±17,68	31,70±17,68
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,6938119	0,0496744	0,0101466	0,0261007	0,0140165
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,8560217	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,5957446	0,0001716	0,0002559	0,0004919	0,0002785
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,4890347	0,0001773	0,0002266	0,0009678	0,0004544
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,0003701	0,0005114	0,0001688	0,0011572	0,0013174
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,8100974	0,0170631	0,034609	0,0086021	0,0319548
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,9118625	0,0383211	0,2285381	0,0974995	0,1751221
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,7787904	0,0351771	0,2192218	0,165038	0,2952103
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0010536	0,0556831	0,1235427	0,1333891	0,3046855
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,0002743	0,7996721	0,8356538	0,5546895	0,4369935
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0007761	0,973099	0,6641985	0,9713985	0,8065091
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0014305	0,959329	0,6761575	0,8101658	0,9097061
Плоский эпителий, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	41,43±22,34	40,33±14,99	40,72±22,77	41,90±22,70	40,1±21,99
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	42,27±19,80	46,92±17,75	47,90±19,02	50,61±18,60	52,9±20,93
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$	42,93±20,65	53,95±15,91	54,79±17,32	56,88±22,77	57,3±22,98
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	43,86±19,80	50,86±24,82	51,22±24,82	51,52±22,06	53,5±19,80
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF	41,34±21,99	49,98±19,80	49,34±20,93	50,11±15,13	53,9±18,58
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	54,82±22,63	54,82±22,63	54,82±22,63	54,82±22,63	54,82±22,63
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8431039	0,0403054	0,0332334	0,0108979	0,0044253
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,728831	0,0000000	0,0010574	0,0018154	0,0003655
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,5674998	0,0132657	0,0321282	0,0364976	0,0023737
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,9838856	0,0183247	0,0142915	0,018283	0,0004246
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,0044737	0,0004258	0,0031223	0,0063264	0,001794
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,8710638	0,0421454	0,0440656	0,0458231	0,0321681
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,6897369	0,3655876	0,4563214	0,8244391	0,8835213
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,8250357	0,4196422	0,7203441	0,8833585	0,7780153

	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0048041	0,0577209	0,1041224	0,3143343	0,6615026	
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,0083912	0,8249072	0,9940904	0,6519509	0,5890345	
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0129448	0,4083993	0,4520475	0,4637393	0,7575184	
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0039648	0,2604316	0,2145418	0,2268771	0,8062819	
Нейтрофилы, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	31,0±19,87	31,9±19,30	31,3±18,60	30,1±17,11	31,7±19,73	
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	31,8±17,75	25,2±15,91	23,6±14,99	22,7±20,51	20,8±17,96	
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$	31,4±17,47	18,3±12,37	17,9±18,13	15,9±15,20	14,0±15,63	
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	32,7±19,87	21,3±13,44	19,1±13,22	17,2±13,86	16,9±16,40	
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF	30,6±16,05	22,7±17,75	20,6±15,13	18,3±14,85	18,1±15,20	
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	18,3±17,68	18,3±17,68	18,3±17,68	18,3±17,68	18,3±17,68	
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8327157	0,0340335	0,0269447	0,0156794	0,0057008	
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,9152835	0,0001119	0,0000231	0,0000594	0,0000082	
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,6706431	0,0024794	0,0004183	0,0001323	0,0001625	
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,9122725	0,0165185	0,0027107	0,0005664	0,0003250	
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,0014272	0,0005820	0,0007696	0,0013664	0,0007830	
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,9100194	0,0191651	0,0220389	0,0154375	0,0148791	
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,8121850	0,1914192	0,1177203	0,1224143	0,2623263	
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,7243910	0,4617668	0,3240874	0,2248701	0,4210089	
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0003806	0,0554756	0,1121912	0,2559519	0,4862603	
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,0004932	1,000	0,8850123	0,4700956	0,2034446	
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0003599	0,3439747	0,7988124	0,7305941	0,6832067	
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0006411	0,2200230	0,4878464	1,000	0,9518759	
	Эозинофилы, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	6,9±0,64	6,9±0,64	7,0±0,91	6,9±0,64	7,0±1,08
		(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	7,0±1,41	4,7±0,57	4,7±0,57	4,5±0,49	4,3±0,99
(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$		7,1±1,06	4,4±0,49	4,2±1,13	4,3±0,42	3,8±1,27	
(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr		6,5±1,77	4,8±0,85	4,7±1,06	4,6±0,54	4,4±0,75	
(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF		6,9±1,84	4,9±1,41	4,7±0,98	4,6±0,85	4,1±1,26	
(p <sub>6</sub> ) УЗД		4,5±0,64	4,5±0,64	4,5±0,64	4,5±0,64	4,5±0,64	
p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>		0,6503925	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>		0,2583489	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>		0,1385078	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>		1,000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>		0,6908603	0,0068270	0,00734	0,03484	0,0330139	
p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>		0,1246576	0,491283	1,000	0,351371	0,855989	
p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>		0,7617417	0,357621	1,000	0,47499	0,5694827	
p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,102991	0,102991	1,000	0,2351471	
p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,384649	0,1084976	0,0703742	0,020545	
p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,051947	0,258349	0,41023	0,8531846	
p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,074155	0,235147	0,50805	0,2345216	
Лимфоциты, %		(p <sub>1</sub> ) Контроль	1,1±1,77	1,0±1,06	1,1±0,71	1,2±1,41	1,1±1,84
		(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	1,0±0,64	1,0±0,64	1,1±0,57	1,0±0,57	1,0±0,71
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$	1,1±1,06	0,8±0,71	0,8±0,71	0,9±0,85	1,0±0,64	
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	1,0±0,57	1,0±1,06	1,0±0,85	0,9±0,78	0,9±0,71	
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF	1,2±0,64	1,0±0,85	0,9±0,92	0,9±0,92	0,9±0,85	
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	1,0±0,49	1,0±0,49	1,0±0,49	1,0±0,49	1,0±0,49	
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,7082454	1,000	1,000	0,3576211	0,7211222	
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	1,000	0,2725649	0,068875	0,2042839	0,7177964	
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,7048397	1,000	0,5249757	0,1947349	0,4761245	
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,7082454	1,000	0,2284056	0,2143551	0,488144	
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,7017337	1,000	0,416542	0,3497807	0,7119157	
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,5701121	0,1434027	0,0631708	0,4912827	1,000	

	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	1,000	1,000	0,4912827	0,4656435	0,4827828	
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,1224091	1,000	0,1961009	0,5153922	0,5249757	
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	1,000	1,000	0,3513708	1,000	1,000	
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,5484939	0,1076034	0,1076034	0,4749899	1,000	
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	1,000	1,000	1,000	0,4467088	0,416542	
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,8055381	1,000	0,5013467	0,5013467	0,4749899	
ФАН, ЕД.	(p <sub>1</sub> ) Контроль	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	0,02±0,02	0,03±0,03	0,04±0,03	0,04±0,04	0,05±0,02	
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	0,02±0,02	0,05±0,03	0,05±0,02	0,06±0,04	0,06±0,02	
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	0,02±0,01	0,03±0,02	0,04±0,03	0,05±0,01	0,05±0,01	
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	0,02±0,02	0,03±0,02	0,04±0,03	0,05±0,01	0,05±0,01	
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	0,05±0,01	
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	1,000	0,0189463	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	1,000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	1,000	0,0026606	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	1,000	0,0026606	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	1,000	0,0008877	0,0189463	0,0067134	0,022379	
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	1,000	1,000	1,000	0,0692134	1,000	
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	1,000	1,000	1,000	0,0692134	1,000	
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,00000	0,0000000	0,0509471	0,0692134	1,000	
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,00000	1,000	1,000	0,0554414	0,026606	
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,00000	0,000000	0,0509471	1,000	1,000	
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,00000	0,0000000	0,0509471	1,000	1,000	
	АПЭ, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	12,6±8,49	12,8±8,27	12,4±7,99	13,1±8,41	13,7±8,13
		(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	13,8±10,75	9,2±9,40	8,3±9,55	7,6±10,75	5,3±8,20
(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ		12,2±9,05	5,6±8,41	4,8±7,71	3,8±7,78	3,4±8,13	
(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr		14,2±9,33	8,5±9,76	7,2±10,75	7,0±9,69	4,9±9,76	
(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ		13,3±9,12	8,3±10,75	7,6±8,70	7,3±9,62	5,0±9,69	
(p <sub>6</sub> ) УЗД		4,9±8,49	4,9±8,49	4,9±8,49	4,9±8,49	4,9±8,49	
p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>		0,5383056	0,047451	0,023948	0,0063496	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>		0,8205913	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>		0,3740721	0,0213371	0,0083733	0,0014924	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>		0,6928295	0,0229816	0,00594	0,0023236	0,0000000	
p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>		0,00000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	
p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>		0,4245342	0,049063	0,049063	0,048192	0,045027	
p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>		0,8433087	0,716478	0,590852	0,7705724	0,825311	
p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>		0,802996	0,657806	0,703132	0,8836548	0,867951	
p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>		0,00000	0,02139	0,065612	0,1694222	0,811571	
p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>		0,0001247	0,680498	0,7558307	0,502329	0,3711264	
p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,0545627	0,2405821	0,2543671	1,000	
p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>		0,0000000	0,0852713	0,1224369	0,1917739	0,9564308	
Примечание. * — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+АТ-ИФγ: n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+α2b-ИФ: n=105.							

Исследование влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на местные факторы защиты верхних дыхательных путей показало существенную положительную динамику (см. табл. 21).

Через год после вакцинации (сравнение с группой контроля и условно здоровыми детьми) происходило увеличение доли клеток плоского и цилиндрического эпителия (ПЭ:  $p_{1-2} = 0,0044$ ,  $p_{1-3} = 0,0003$ ,  $p_{1-4} = 0,0023$ ,  $p_{1-5} = 0,0004$ ;  $p_{2-6} = 0,6615$ ,  $p_{3-6} = 0,5890$ ,  $p_{4-6} = 0,7575$ ,  $p_{5-6} = 0,8062$ ), (ЦЭ:  $p_{1-2} = 0,0140$ ,  $p_{1-3} = 0,0000$ ,  $p_{1-4} = 0,0002$ ,  $p_{1-5} = 0,0004$ ;  $p_{2-6} = 0,3046$ ,  $p_{3-6} = 0,4369$ ,  $p_{4-6} = 0,8065$ ,  $p_{5-6} = 0,9097$ ). Выявлено уменьшение содержания сегментоядерных нейтрофилов ( $p_{1-2} = 0,0057$ ,  $p_{1-3} = 0,0000$ ,  $p_{1-4} = 0,0001$ ,  $p_{1-5} = 0,0003$ ;  $p_{2-6} = 0,4862$ ,  $p_{3-6} = 0,2034$ ,  $p_{4-6} = 0,6832$ ,  $p_{5-6} = 0,9518$ ), снижение значений АПЭ ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2-6} = 0,8115$ ,  $p_{3-6} = 0,3711$ ,  $p_{4-6} = 1,000$ ,  $p_{5-6} = 0,9564$ ), увеличение ФАН ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2,4,5-6} = 1,000$ ,  $p_{3-6} = 0,0266$ ). Значительно сократилась доля эозинофилов ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2-6} = 0,2351$ ,  $p_{3-6} = 0,0205$ ,  $p_{4-6} = 0,8531$ ,  $p_{5-6} = 0,2345$ ), доля лимфоцитов не изменилась ( $p_{1-2} = 0,7211$ ,  $p_{1-3} = 0,7177$ ,  $p_{1-4} = 0,4761$ ,  $p_{1-5} = 0,4881$ ;  $p_{2-6} = 1,000$ ,  $p_{3-6} = 1,000$ ,  $p_{4-6} = 0,4165$ ,  $p_{5-6} = 0,4749$ ).

У невакцинированных детей прослеживалась отчётливая отрицательная динамика изучаемых показателей. Значения показателей морфологической картины назоцитогрaмм отличались как от аналогичных показателей условно здоровых детей, так и от групп вакцинированных дошкольников. Так, при повторных исследованиях в течение года значение АПЭ ( $p_{1-6} = 0,0000$ ), ФАН ( $p_{1-6} = 0,0000$ ), доли клеток плоского ( $p_{1-6} = 0,0017$ ) и цилиндрического эпителия ( $p_{1-6} = 0,0013$ ), нейтрофилов ( $p_{1-6} = 0,0007$ ), эозинофилов ( $p_{1-6} = 0,0000$ ) и лимфоцитов ( $p_{1-6} = 0,7119$ ) существенно не отличались от первоначальных данных; положительной динамики вышеперечисленных показателей не зафиксировано.

Повторные исследования состояния показателей местного иммунитета и локальных факторов неспецифической резистентности ВДП в назальном секрете, у детей с ХВЗН, в течение года показали отчётливую положительную динамику (табл. 22).

После вакцинации «ПКВ13», концентрация sIgA у вакцинированных детей (сравнение с группой контроля и условно здоровыми детьми), увеличилась более чем на 50%, достигнув нормальных значений к 3-му мес. исследования ( $p_{1-2} =$

0,0007,  $p_{1-3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2-6} = 0,2725$ ,  $p_{3-6} = 0,5299$ ,  $p_{4-6} = 0,7531$ ,  $p_{5-6} = 0,7826$ ) и сохранялась на этом высоком уровне в течение всего года.

Таблица 22 – Оценка динамики содержания секреторного IgA и лизоцима в назальном секрете, (n=829) (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.)

Показатель и	Группы	Период исследования				
		Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.
sIgA, г/л	(p <sub>1</sub> ) Контроль	0,13±0,07	0,12±0,07	0,12±0,07	0,13±0,07	0,12±0,07
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	0,14±0,14	0,18±0,14	0,20±0,14	0,21±0,06	0,22±0,07
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	0,13±0,07	0,20±0,07	0,22±0,07	0,22±0,07	0,24±0,06
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	0,12±0,07	0,23±0,06	0,25±0,07	0,25±0,07	0,26±0,07
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	0,14±0,06	0,20±0,14	0,23±0,14	0,24±0,28	0,24±0,14
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	0,24±0,21	0,24±0,21	0,24±0,21	0,24±0,21	0,24±0,21
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,6566522	0,009858	0,0007812	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	1,000	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,4827828	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,4607821	0,0007812	0,0000000	0,0002609	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,001054	0,0004002	0,0004002	0,001054	0,0004002
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,6566522	0,3753788	0,3753788	0,4385612	0,1434027
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,3753788	0,0243931	0,0298402	0,0029712	0,0067134
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	1,000	0,4827828	0,2939411	0,4655102	0,3753788
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0077745	0,1023481	0,2725649	0,3385771	0,529971
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,001054	0,211767	0,529971	0,529971	1,000
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0004002	0,7487362	0,753146	0,753146	0,529971
p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0024383	0,2725649	0,7826548	1,000	1,000	
Лизоцим, %	(p <sub>1</sub> ) Контроль	52,1±14,21	51,9±18,46	51,2±15,20	51,4±14,85	50,9±16,62
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	51,6±17,82	58,5±14,07	59,5±14,50	61,2±12,59	62,4±18,77
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	52,9±15,63	59,3±17,82	61,6±14,85	63,2±14,85	63,7±14,85
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	51,8±17,68	60,4±16,12	63,8±15,20	63,9±15,27	64,4±15,34
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	51,3±15,06	63,9±12,66	65,3±14,00	66,5±13,08	66,9±13,15
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	65±19,45	65±19,45	65±19,45	65±19,45	65±19,45
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8773557	0,049743	0,0073623	0,0008246	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,7899574	0,0466833	0,0011126	0,0002278	0,0001718
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,925863	0,0177126	0,0001316	0,0001294	0,0001026
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,7858529	0,000404	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,0004098	0,0011301	0,0002427	0,000261	0,0002894
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,6997716	0,8042702	0,4775828	0,4709142	0,5963566
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,9552933	0,532973	0,1540052	0,3393603	0,4273668
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,9279191	0,0490288	0,0471658	0,0441822	0,0495119
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0007468	0,0612395	0,1151252	0,2515499	0,3928646
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,0012193	0,1327773	0,3305245	0,6052119	0,708723
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0008453	0,2037762	0,7324604	0,7543993	0,8646957
p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0002544	0,738848	0,9298083	0,6528119	0,5696852	
<i>Примечание.</i> * — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+АТ-ИФ-γ: n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+α2b-ИФ: n=105.						

К концу исследования увеличение содержания sIgA отмечалось в группе ПКВ13 в 1,6 раз; ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$  – в 1,8 раз; ПКВ13+AzBr – в 2,2 раза; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФН – в 1,7 раз ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2,4-6} = 0,5299$ ,  $p_{3,5-6} = 1,000$ ).

Активность лизоцима в назальном секрете, через год увеличилась в 1,3 раза в группе на фоне профилактического приёма  $\alpha$ 2b-ИФН, и в 1,2 раза в остальных вакцинированных группах, существенно отличаясь от значений показателя детей группы контроля ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,000$ ) и приблизилась к таковой назального секрета здоровых детей ( $p_{2-6} = 0,3928$ ,  $p_{3-6} = 0,7087$ ,  $p_{4-6} = 0,8646$ ,  $p_{5-6} = 0,5696$ ).

У невакцинированных детей динамика уровня sIgA ( $0,12 \pm 0,07$  г/л,  $p_{1-6} = 0,0004$ ) и концентрации лизоцима ( $50,9 \pm 16,62\%$ ,  $p_{1-6} = 0,0002$ ) оставалась минимальной и к моменту окончания исследования существенно отличалась от значений показателя, как вакцинированных групп, так и в группе условно здоровых детей.

Оценка состояния показателей назоцитогрaмм у детей в зависимости от предвакцинальной подготовки и без неё выявила некоторые отличительные особенности. В группе детей на фоне подготовки релиз-активным препаратом, уровень воспалительного процесса на слизистых существенно снизился, в сравнение с группой без предвакцинальной подготовки, что проявилось в значительном уменьшении числа обнаруживаемых нейтрофилов уже к окончанию первого месяца приёма препарата ( $18,3 \pm 12,37\%$  против  $25,2 \pm 15,91\%$ ,  $p_{2-3} = 0,0191$ ). Это является косвенным показателем санации полости ВДП. Существенное увеличение количества плоского (ПЭ:  $53,95 \pm 15,91\%$  против  $46,92 \pm 17,75\%$ ,  $p_{2-3} = 0,0421$ ) и цилиндрического эпителия (ЦЭ:  $32,52 \pm 14,28\%$  против  $25,24 \pm 15,20\%$ ,  $p_{2-3} = 0,0170$ ) через 1 месяц указывало на ускоренные процессы восстановления эпителия слизистой носоглотки. Стабильная динамика показателей ПЭ и ЦЭ сохранялась в течение 12 мес. исследования (ПЭ:  $p_{2-3} = 0,0321$ ; ЦЭ:  $p_{2-3} = 0,0319$ ).

Значения ФАН ( $0,05 \pm 0,03$ ЕД против  $0,03 \pm 0,03$ ЕД,  $p_{2-3} = 0,0008$ ), АПЭ ( $5,6 \pm 8,41\%$  против  $9,2 \pm 9,40\%$ ,  $p_{2-3} = 0,0490$ ) имели аналогичную положительную динамику уже к 1 месяцу, и сохранялись на уровне показателей условно здоровых

детей в течение года. К 1 году регистрировалось увеличение значения ФАН выше нормы ( $0,06 \pm 0,02$  ЕД,  $p_{3-6} = 0,0266$ ).

Значимое уменьшение количества эозинофилов ( $4,4 \pm 0,49\%$ ) в течение первого месяца исследования, до уровня показателя условно здоровых детей, ( $p_{2-3} = 0,0068$ ;  $p_{3-6} = 0,3846$ ) и к концу исследования до  $3,8 \pm 1,27\%$  подтверждало купирование реакций аллергической настроенности ( $p_{2-3} = 0,0330$ ;  $p_{3-6} = 0,0105$ ).

Подготовка к вакцинации азоксимера бромидом и альфа-2b-ИФН активизировала неспецифические защитные механизмы респираторного тракта, о чем можно судить по нормализации процессов спонтанного фагоцитоза (см. табл. 21). Показатели назоцитогрaмм в этих группах также имели положительную динамику уже к 1-му месяцу исследования. При этом в сравнение с группой ПКВ13, статистической разницы не выявлено. У детей данных групп, как и у группы ПКВ13 и условно здоровых детей, достаточно активные показатели ФАН сохранялись в течение 12 месяцев наблюдения ( $p_{2-4} = 1,000$ ;  $p_{2-5} = 1,000$ ). Адсорбция плоского эпителия микробной флоры (АПЭ), через 12 мес. после местного применения азоксимера бромид ( $4,9 \pm 9,76\%$ ) и альфа-2b-ИФН ( $5,0 \pm 9,69\%$ ), достоверно не отличалась от показателя пациентов группы ПКВ13 ( $5,3 \pm 8,20\%$ ) и значений условно здоровых детей, и свидетельствовала об уменьшении бактериальной колонизации слизистой ВДП ( $p_{2-4} = 0,8253$ ;  $p_{2-5} = 0,8679$ ). Снижение количества эозинофилов к концу исследования до  $4,4 \pm 0,75\%$  и  $4,1 \pm 1,26\%$  соответственно, указывало на снижение аллергической настроенности ( $p_{2-4} = 0,8559$ ;  $p_{2-5} = 0,5694$ ). Количество нейтрофилов, в назоцитограмах дошкольников данных групп, также имело положительный результат уже в течение 1-го месяца (ПКВ13+AzBr – с  $32,7 \pm 19,87\%$  до  $21,3 \pm 13,44\%$ ,  $p_{2-4} = 0,1914$ ,  $p_{4-6} = 0,3439$ ; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF – с  $30,6 \pm 16,05\%$  до  $22,7 \pm 17,75\%$ ,  $p_{2-5} = 0,4617$ ,  $p_{5-6} = 0,2200$ ). Через год значение нейтрофилов сократилось до  $16,9 \pm 16,40\%$  в группе ПКВ13+AzBr и до  $18,1 \pm 15,20\%$  в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF ( $p_{2-4} = 0,2623$ ;  $p_{2-5} = 0,4210$ ).

Изучение уровня лизоцима и концентрации sIgA в назальном секрете в носоглотке у получавших и не получавших в качестве подготовки к вакцинации

иммуномодулирующую терапию, выявило достоверно существенные различия между группами ПКВ13, ПКВ13+AzVr и ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF (см. табл. 22).

В динамике, уровень названных показателей в группах на фоне подготовки к вакцинации азоксимера бромидом и рекомбинантным  $\alpha$ 2b-ИНФ нормализовался в более короткие сроки. Подготовка к вакцинации азоксимера бромидом достоверно увеличивало к 1-му месяцу исследования содержание sIgA ( $0,23 \pm 0,06$  г/л против  $0,18 \pm 0,14$  г/л,  $p_{2-4} = 0,0243$ ), достигая нормальных значений условно здоровых детей, ( $p_{4-6} = 0,7487$ ) и сохранялось на достаточно высоком уровне в течение 12 месяцев ( $0,26 \pm 0,07$  г/л,  $p_{2-4} = 0,0067$ ;  $p_{4-6} = 0,5299$ ). При применении  $\alpha$ 2b-ИНФ, зарегистрировано существенное изменение уровня активности лизоцима в назальном секрете уже к 1-му мес. ( $63,9 \pm 12,66\%$  против  $58,5 \pm 14,07\%$ ,  $p_{2-5} = 0,0490$ ) и стабильно устойчивая динамика его значения в течение года ( $66,9 \pm 13,15\%$ ,  $p_{2-5} = 0,0495$ ;  $p_{5-6} = 0,5696$ ).

В группе детей, получавших только вакцинацию «ПКВ13» (сравнение с группой контроля и условно здоровыми детьми) бактериальная колонизация слизистых ВДП менялась в течение года постепенно. Нормализация значений ФАН ( $0,05 \pm 0,02$  ЕД), АПЭ ( $5,3 \pm 8,20\%$ ), уровня нейтрофилов ( $20,8 \pm 17,96\%$ ), эозинофилов ( $4,3 \pm 0,99\%$ ), восстановление эпителия слизистой носоглотки (ПЭ:  $52,9 \pm 20,93\%$ ; ЦЭ:  $28,26 \pm 15,41\%$ ), концентрации sIgA ( $0,22 \pm 0,07$  г/л) и содержание лизоцима ( $62,4 \pm 18,77\%$ ) имели достоверно значимые различия к 1 году.

Приведённые данные позволяют рассматривать угнетение реакций местного иммунитета ВДП, как важное звено патогенеза хронического воспаления в носоглотке. Снижение активности реакций местного иммунитета создаёт условия для вторичного бактериального инфицирования ВДП, в значительной степени определяющего течение ОРИ. Таким образом, с учётом местного иммунодефицита слизистых, у детей с хронической носоглоточной инфекцией, назначение иммуномодулирующей терапии для подготовки к вакцинации является оправданным.

#### 4.4. Оценка динамики состава микробиоценоза носа и зева у детей с ХВЗН на фоне дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» и без него

Известно, что состояние микробной флоры у детей дошкольного возраста напрямую зависит от фактора скученности. Постоянный контакт «организованных» детей внутри коллектива создает возможность непрерывного заражения и определяет взаимозависимость микробного биоценоза слизистой носоглотки и местных факторов защиты [48, 51, 143]. При этом характер воспалительного процесса в носоглотке во многом зависит от реактивности иммунной системы, факторов местной защиты.

Течение инфекционного процесса в носоглотке могут обусловить различные микроорганизмы, в том числе и условно-патогенные. Снижение количества индигенной бактериальной микрофлоры, как одного из основных компонентов неспецифического иммунитета человека, ниже 4-ой степени расценивается как дисбиоз, и может являться признаком патологического процесса в носоглотке. При этом отмечается угнетение роста нормальной микрофлоры патогенной [37, 119].

В полости носоглотки (табл. 23) у подавляющего большинства условно здоровых детей (УЗД) зарегистрировано присутствие постоянной (облигатной) микрофлоры, представленной  $\alpha$ -гемолитическими стрептококками (нос – 38,1%, зев – 44,6%) в ассоциации с *нейссериями* (нос – 42,7%, зев – 54,6%). Добавочную группу составил *Staph. Epidermidis*, выделяемый у 15,4% здоровых детей из полости носа и у 21,5% из зева. Из транзитных микроорганизмов высевались *Staph. aureus* (нос – 22,4%, зев – 26,7%),  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А (нос – 12,1%, зев – 13,4%) и грибы *Candida albicans* (нос – 7,9%, зев – 12,7%). Отмечены отрицательные высевы *Streptococcus pneumoniae*.

Для детей с ХВЗН, была характерна высокая обсеменённость носоглотки условно-патогенными микроорганизмами, показатели которых не соответствовали обычным параметрам биоценоза здоровых детей (табл. 23).

Таблица 23 – Оценка динамики микробного пейзажа носоглотки, (n=829) исходно и через 12 мес. (частота высева, %)

Представители микрофлоры	Группы	Период исследования			
		Исходно		Через 12 мес.	
		Нос	Зев	Нос	Зев
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE	(p <sub>1</sub> ) Контроль	22,0±21,14	25,0±18,17	24,2±17,54	23,8±19,02
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	23,0±17,82	24,0±18,53	0	0
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	23,6±22,27	26,8±25,17	0	0
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	21,8±24,89	25,4±22,06	0	0
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	22,4±23,55	24,3±22,27	0	0
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	0	0	0	0
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8090398	0,7801371	-	-
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,724392	0,6902424	-	-
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,9553309	0,9293895	-	-
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,9397451	0,8562996	-	-
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	-	-	-	-
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,8843058	0,5307875	-	-
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,7810094	0,7344019	-	-
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,8844523	0,9438549	-	-
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	-	-	-	-
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	-	-	-	-
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	-	-	-	-
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	-	-	-	-
STAPH. AUREUS	(p <sub>1</sub> ) Контроль	44,9±21,21	41,5±24,32	47,7±20,22	46,8±22,06
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	44,2±18,03	43,4±21,14	24,2±15,63	28,2±14,21
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	43,3±18,03	45,3±27,22	18,1±14,07	22,2±14,07
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	45,2±25,95	42,1±15,34	17,8±15,13	21,9±16,40
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	43,8±25,67	42,7±21,99	18,0±14,92	22,9±11,95
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	22,4±15,70	26,7±15,41	22,4±15,70	26,7±15,41
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8596095	0,6785606	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,6862066	0,465162	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>4</sub>	0,9497885	0,8833149	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>5</sub>	0,816262	0,7968794	0,0000000	0,0000000
	p <sub>1</sub> – p <sub>6</sub>	0,0000000	0,0006578	0,0000000	0,0000000
	p <sub>2</sub> – p <sub>3</sub>	0,8039446	0,6983632	0,045509	0,0388773
	p <sub>2</sub> – p <sub>4</sub>	0,8238505	0,726408	0,042632	0,045386
	p <sub>2</sub> – p <sub>5</sub>	0,9285137	0,8717587	0,047787	0,0489481
	p <sub>2</sub> – p <sub>6</sub>	0,0000000	0,0000000	0,5681232	0,61356
	p <sub>3</sub> – p <sub>6</sub>	0,0000000	0,0001083	0,3212857	0,1336726
	p <sub>4</sub> – p <sub>6</sub>	0,0000000	0,0000000	0,142032	0,1379077
	p <sub>5</sub> – p <sub>6</sub>	0,0000000	0,0001052	0,1358511	0,2684355
STAPH. EPIDERMIDIS	(p <sub>1</sub> ) Контроль	4,8±19,02	12,6±18,31	4,9±16,97	10,2±21,14
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	5,6±19,30	12,3±20,22	13,2±16,83	19,5±14,99
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+АТ-ИФγ	4,1±16,40	11,4 ±24,40	16,5±18,88	23,9±15,70
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	4,2±16,69	12,7±15,70	16,9±15,27	23,6±17,32
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+α2b-ИФ	5,1±14,00	12,9±13,29	15,8±18,24	22,1±13,22
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	15,4±24,40	21,5±22,06	15,4±24,40	21,5±22,06
	p <sub>1</sub> – p <sub>2</sub>	0,8355037	0,9383362	0,0175835	0,0143363
	p <sub>1</sub> – p <sub>3</sub>	0,844581	0,7820335	0,0021834	0,0005734

	p1 – p4	0,867521	0,9767301	0,0005104	0,0010925
	p1 – p5	0,9287917	0,9256915	0,0032356	0,0014369
	p1 – p6	0,019057	0,0328454	0,0158078	0,0117664
	p2 – p3	0,6772388	0,8416429	0,3606364	0,1579719
	p2 – p4	0,6996965	0,9124694	0,2551246	0,215668
	p2 – p5	0,8827332	0,8615466	0,4623279	0,3621253
	p2 – p6	0,0304415	0,0344926	0,6019737	0,598315
	p3 – p6	0,0090026	0,0346788	0,8019595	0,5336666
	p4 – p6	0,009957	0,0257737	0,7140452	0,5988911
	p5 – p6	0,0125612	0,0221688	0,9263934	0,8696491
β-ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СТРЕПТОКОКК	(p1) Контроль	30,2±15,34	41,2±15,34	32,0±17,32	48,1±19,66
	(p2) ПКВ13	31,2±19,94	42,7±26,45	14,9±19,37	15,8±16,33
	(p3) ПКВ13+AT-INFγ	33,1±22,34	44,2±18,70	8,0±14,21	9,5±14,92
	(p4) ПКВ13+AzBr	30,9±20,29	43,8±25,03	7,7±15,48	9,1±17,25
	(p5) ПКВ13+α2b-INF	29,7±16,76	42,3±16,48	7,9±14,99	9,3±15,06
	(p6) УЗД	12,1±17,96	13,4±17,47	12,1±17,96	13,4±17,47
	p1 – p2	0,7798431	0,7301182	0,0000000	0,0000000
	p1 – p3	0,4528873	0,2347506	0,0000000	0,0000000
	p1 – p4	0,8465328	0,534046	0,0000000	0,0000000
	p1 – p5	0,8769752	0,7311841	0,0000000	0,0000000
	p1 – p6	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p2 – p3	0,655653	0,7048216	0,0476422	0,0494413
	p2 – p4	0,9408621	0,8317233	0,0453588	0,0416158
	p2 – p5	0,6855959	0,9280327	0,048698	0,0437685
	p2 – p6	0,0000000	0,0000000	0,4571131	0,4812066
	p3 – p6	0,0000000	0,0000000	0,2114554	0,2355867
	p4 – p6	0,0000000	0,0000000	0,1955252	0,2213162
	p5 – p6	0,0000000	0,0000000	0,2101515	0,2145704
	α-ГЕМОЛИТИЧЕСКИЙ СТРЕПТОКОКК	(p1) Контроль	19,8±27,37	17,8±22,34	15,8±22,06
(p2) ПКВ13		20,3±27,01	18,4±31,25	34,1±21,35	38,5±21,99
(p3) ПКВ13+AT-INFγ		20,5±21,14	19,0±25,17	43,4±24,47	47,9±24,40
(p4) ПКВ13+AzBr		20,0±24,40	18,1±21,07	43,9±22,49	47,8±24,11
(p5) ПКВ13+α2b-INF		18,9±22,13	19,4±21,81	43,0±22,77	48,0±24,61
(p6) УЗД		38,1±24,68	44,6±21,14	38,1±24,68	44,6±21,14
p1 – p2		0,9271056	0,9125122	0,0000000	0,0000000
p1 – p3		0,8728535	0,8020034	0,0000000	0,0000000
p1 – p4		0,9693818	0,9452104	0,0000000	0,0000000
p1 – p5		0,8572399	0,6563324	0,0000000	0,0000000
p1 – p6		0,0009541	0,0000000	0,0000000	0,0000000
p2 – p3		0,967278	0,9162278	0,0482239	0,0483567
p2 – p4		0,9537557	0,9553452	0,0299411	0,0492893
p2 – p5		0,7779765	0,8332469	0,0491856	0,0471183
p2 – p6		0,0011821	0,0000000	0,3902507	0,1635761
p3 – p6		0,0003587	0,0000000	0,2860062	0,4731502
p4 – p6		0,0005568	0,0000000	0,2250384	0,4837183
p5 – p6		0,0001539	0,0000000	0,3070851	0,4621292
CANDIDA ALBICANS		(p1) Контроль	17,1±25,81	25,7±22,34	20,8±15,13
	(p2) ПКВ13	15,5±18,88	23,8±24,11	9,1±16,40	12,1±12,66
	(p3) ПКВ13+AT-INFγ	16,9±21,99	25,4±15,06	6,9±11,88	9,9±17,25
	(p4) ПКВ13+AzBr	17,5±23,62	26,2±26,73	6,3±12,09	8,4±9,97
	(p5) ПКВ13+α2b-INF	14,7±15,34	24,9±20,36	6,6±19,66	9,8±11,60
	(p6) УЗД	7,9±16,33	12,7±13,51	7,9±16,33	12,7±13,51

	p1 – p2	0,724976	0,6845158	0,0005257	0,0071604
	p1 – p3	0,9668978	0,9375673	0,0000000	0,0031909
	p1 – p4	0,9358853	0,9195718	0,0000000	0,0003156
	p1 – p5	0,5744701	0,8523299	0,0001796	0,0012185
	p1 – p6	0,0381294	0,0009282	0,0001534	0,0116163
	p2 – p3	0,7341173	0,6923587	0,4460707	0,4706213
	p2 – p4	0,6420152	0,6393798	0,335969	0,1107123
	p2 – p5	0,8170857	0,8063464	0,4931108	0,347991
	p2 – p6	0,0361991	0,0065081	0,7155132	0,8196396
	p3 – p6	0,0242787	0,0000000	0,7277325	0,3705321
	p4 – p6	0,0220072	0,0024745	0,5802127	0,0761134
	p5 – p6	0,036791	0,0009018	0,7206131	0,2548216
NESSERIA	(p <sub>1</sub> ) Контроль	17,9±11,53	20,2±21,14	15,1±18,81	17,81±22,27
	(p <sub>2</sub> ) ПКВ13	16,0±13,51	21,5±22,06	38,2±20,44	49,1±22,70
	(p <sub>3</sub> ) ПКВ13+AT-INF $\gamma$	16,7±10,96	20,0±18,53	46,9±22,77	57,4±28,21
	(p <sub>4</sub> ) ПКВ13+AzBr	16,6±14,21	19,8±17,22	46,7±21,78	56,9±24,40
	(p <sub>5</sub> ) ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF	17,4±10,89	22,0±18,95	46,8±21,44	57,3±26,66
	(p <sub>6</sub> ) УЗД	42,7±25,10	54,6±27,29	42,7±25,10	54,6±27,29
	p1 – p2	0,462311	0,7647928	0,0000000	0,0000000
	p1 – p3	0,5960535	0,9600772	0,0000000	0,0000000
	p1 – p4	0,6176293	0,9101492	0,0000000	0,0000000
	p1 – p5	0,8244655	0,6558826	0,0000000	0,0000000
	p1 – p6	0,0000000	0,0000000	0,0000000	0,0000000
	p2 – p3	0,7895609	0,7142978	0,0497588	0,0488488
	p2 – p4	0,8407637	0,6422758	0,0495671	0,0419015
	p2 – p5	0,5818387	0,9037303	0,045237	0,0438256
	p2 – p6	0,0000000	0,0000000	0,330319	0,1394142
	p3 – p6	0,0000000	0,0000000	0,3850496	0,6162213
	p4 – p6	0,0000000	0,0000000	0,3987798	0,658767
	p5 – p6	0,0000000	0,0000000	0,3838973	0,6189836
	Примечание. — Контроль: n=247; ПКВ13: n=268; ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ : n=102; ПКВ13+AzBr: n=107; ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF: n=105.				

В составе микробиоценоза носоглотки имелись регламентированные индигенные, транзиторные условно-патогенные виды микроорганизмов. Чрезвычайно большой полиморфизм микрофлоры свидетельствовал о сниженной резистентности организма. Отмечались богатые микробные ассоциации: у 35% детей (n=290) высевалось по четыре представителя (*S. pneumoniae*, *Staph. aureus*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A и грибы рода *Candida*), у 32% (n=265) – три микроорганизма (*S. pneumoniae*, *Staph. aureus*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A), у 25% (n=232) – два микроорганизма (*Staph. aureus*,  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A).

Персистенция хронической бактериальной инфекции, представленная

*S. pneumoniae* в сочетании с *Staph. aureus* и  $\beta$ -гемолитическим стрептококком не группы А, одновременно с местным иммунодефицитом слизистых, способствовала поддержанию очага воспаления в носоглотке. Этим можно объяснить упорный характер течения хронического воспалительного процесса в носоглотке и трудности в его лечении. Установлено, что данные микроорганизмы флоры полости носа и зева у детей с ХВЗН, встречались с одинаково равной частотой во всех пяти группах в сравнение с условно здоровыми детьми.

Носительство *S. pneumoniae* в полости носа определялось у каждого пятого ребенка (22,6% против 0% высева у условно здоровых детей). *Staph. aureus* был выявлен практически у каждого второго – 44,3% ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ).  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А, являющийся наиболее частым представителем микробиоценоза носоглотки детей с патологией ЛОР-органов, регистрировался у каждого третьего ребенка (31%,  $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ). Значительная обсеменённость полости носа данными патогенами у детей с хроническими очагами инфекции в носоглотке объясняется тем, что, являясь факультативными анаэробами, эти микроорганизмы, именно здесь находят подходящие условия для существования. У каждого шестого дошкольника (16,3%) определялся высокий рост дрожжеподобных грибов рода *Candida*, чувствительных к снижению рН секрета в полости носа ( $p_{1-6} = 0,0381$ ,  $p_{2-6} = 0,0361$ ,  $p_{3-6} = 0,0242$ ,  $p_{4-6} = 0,0220$ ,  $p_{5-6} = 0,0367$ ).

Отмечался низкий рост *Staph. Epidermidis* – всего у 4,8% детей ( $p_{1-6} = 0,0190$ ,  $p_{2-6} = 0,0304$ ,  $p_{3-6} = 0,009$ ,  $p_{4-6} = 0,0099$ ,  $p_{5-6} = 0,0125$ ). Параллельно с этим в посевах только у каждого пятого присутствовал  $\alpha$ -гемолитический стрептококк (19,9%,  $p_{1-6} = 0,0009$ ,  $p_{2-6} = 0,0011$ ,  $p_{3-6} = 0,0003$ ,  $p_{4-6} = 0,0005$ ,  $p_{5-6} = 0,0001$ ) и у каждого шестого *нейссерии* (16,9%,  $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ), которые по данным различных источников, относят к нормальной микрофлоре носоглотки. Частота их высева регистрировалась в 2 раза меньше, чем у здоровых детей.

Микрофлора зева по количеству изолированных штаммов превышала микрофлору носа в 1,5 раза (см. табл. 23). При первичном обследовании у пациентов с ХВЗН, в мазках выявлено повышение количества и типов условно-

патогенных микроорганизмов, в основном кокков, и одновременное уменьшение представителей индигенной (нормальной) микрофлоры. Колонизация слизистой зева *Streptococcus pneumoniae* выявлена у 25,1% обследуемых дошкольников против 0% условно здоровых детей. *Staph. aureus* и  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A регистрировались в зева практически у каждого второго дошкольника – 43% и 42,8% соответственно ( $p_{1-6} = 0,0006$ ,  $p_{2-6} = 0,0000$ ,  $p_{3-6} = 0,0001$ ,  $p_{4-6} = 0,0000$ ,  $p_{5-6} = 0,0001$ ;  $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ).

Рост дрожжеподобных грибов рода *Candida* (25,2%), в два раза превышал частоту условно здоровых детей ( $p_{1-6} = 0,0009$ ,  $p_{2-6} = 0,0065$ ,  $p_{3-6} = 0,0000$ ,  $p_{4-6} = 0,0024$ ,  $p_{5-6} = 0,0009$ ). В норме носительство грибов рода *C. albicans* в глотке встречается у 5 – 20% клинически здоровых индивидов и обычно их высеив не характерен для общей популяции детей. При преобладании их в секрете зева следует иметь в виду клинически выраженный или бессимптомный кандидоз полости рта.

Добавочную группу микроорганизмов составил *Staph. Epidermidis*, который дал рост только у каждого восьмого ребёнка (12,4%,  $p_{1-6} = 0,0328$ ,  $p_{2-6} = 0,0344$ ,  $p_{3-6} = 0,0346$ ,  $p_{4-6} = 0,0257$ ,  $p_{5-6} = 0,0221$ ). Реже, в сравнение со здоровыми, в микробном пейзаже зева присутствовали представители индигенной флоры:  $\alpha$ -гемолитические стрептококки и нейссерии. Процент их высеива составил всего 18,5% и 20,7% соответственно ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ).

Таким образом, дисбиотические процессы в слизистой ВДП у детей, имеющих хронические очаги инфекции в носоглотке, характеризовались заселением слизистых условно-патогенной флорой, уменьшением выделения сапрофитной и нормальной микрофлоры. Несомненное лидерство в этом процессе имеют стрептококки и золотистый стафилококк. Они встречаются как в виде монокультуры, так и в виде ассоциаций, что соответствует результатам исследований различных авторов, согласно которым частота носительства пневмококков у детей до 5 лет в среднем варьирует в диапазоне 18% – 56%, а стафилококков в 21% – 75% случаев [19, 75, 82, 86, 119, 120, 142, 145, 220, 248].

Для установления распространённости носительства пневмококка

проведено микробиологическое исследование мазков из зева с определением чувствительности к антибиотикам. Анализ антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* показал наличие устойчивости к различным группам антибиотиков в 92,3% случаев (рис. 14).

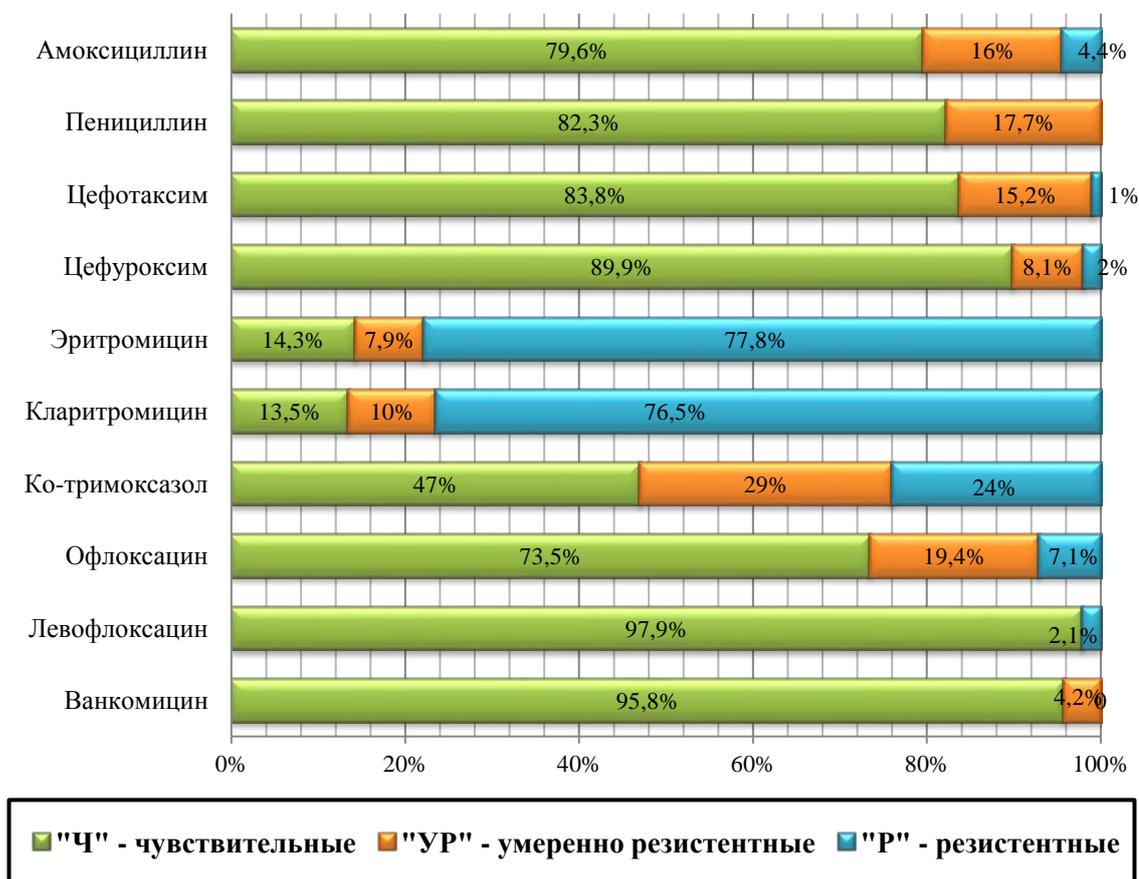


Рисунок 14 – Антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*, (n=829)

По полученным результатам можно сказать, что бета-лактамы (пенициллиновая группа и цефалоспорины 3-го поколения) сохраняют свою фармакологическую активность на достаточно высоком уровне. Доля стойкой резистентности составляет лишь 7,4%.

Структура устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам показывает, что достаточно высок удельный вес чувствительности к пенициллину (82,3%), амоксициллину (79,6%). Высокую активность в отношении пневмококка продемонстрировали цефалоспорины: цефотаксим и цефутоксим – 83,8% и 89,9%

соответственно. Альтернативные бета-лактамам препараты группы макролидов – эритромицин и кларитромицин, применяющиеся у пациентов с аллергией на вышеназванные препараты, обладали низкой фармакологической активностью. Уровень их устойчивости составил 77,8% и 76,5%. Антипневмококковую активность проявляли и фторхинолоны – офлоксацин, моксифлоксацин и левофлоксацин 73,5%, 98,9% и 97,6%, однако их применение в педиатрической практике весьма ограничено. Кроме того, к препаратам, редко назначаемым в детском возрасте, относятся клиндамицин и левомицетин. Процент чувствительных штаммов к ним составил около 95%, умеренную резистентность имели всего 5%. Ко-тримоксазол обладал низкой активностью к пневмококку, всего – 47%. Отмечается развитие чувствительности к ванкомицину – 95,8%. Можно предположить, что развитие чувствительности к данному антибиотику связано с ограниченным использованием его в педиатрической практике.

Необходимо отметить, что высокой частотой устойчивости к антибактериальным препаратам характеризовался *β-гемолитический стрептококк не группы А* – 83,7% и *Staph. aureus* – 89,4%.

Таким образом, данные свидетельствующие о высокой частоте антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* среди детей, с хроническими очагами инфекции в носоглотке, составляющих основную группу риска по развитию пневмококковых заболеваний, диктуют необходимость вакцинации данной категории пациентов.

Сравнительный анализ полученных бактериологических результатов, через год после проведённой вакцинации, обнаружил достоверные различия в состоянии микробиоценоза носоглотки в группах пациентов с хроническими очагами инфекции в носоглотке и условно здоровых детей (см. табл. 23).

После вакцинации «ПКВ13» (через 12 мес.) в вакцинированных группах с предвакцинальной подготовкой и без неё, сочетания микробных ассоциаций в полости носа приблизилось к облигатной флоре, и соответственно уменьшилось число пациентов – «носителей» данных микроорганизмов.

Частота высева *Staph. aureus* среди детей этих групп (сравнение с группой контроля), сократилась на 20% в группе ПКВ13; на 25,2% в группе ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ; на 27,4% в группе ПКВ13+AzBr; на 25,8% в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФ (p<sub>1-2,3,4,5</sub> = 0,0000) и приблизилась к данным частоты высева условно здоровых (p<sub>2-6</sub> = 0,5681, p<sub>3-6</sub> = 0,3212, p<sub>4-6</sub> = 0,1420, p<sub>5-6</sub> = 0,1358). Не обнаруживалось роста *S. pneumoniae*. На 16,3% (ПКВ13), 25,1% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ), 23,2% (ПКВ13+AzBr), 21,8% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФ) реже регистрировался  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А (p<sub>1-2,3,4,5</sub> = 0,0000; p<sub>2-6</sub> = 0,4571, p<sub>3-6</sub> = 0,2114, p<sub>4-6</sub> = 0,1955, p<sub>5-6</sub> = 0,2101). Грибы рода *Candida albicans* присутствовали только у 9,1% (ПКВ13), 6,9% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ), 6,3% (ПКВ13+AzBr) и 6,6% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФ) вакцинированных детей (p<sub>1-2,3,4,5</sub> = 0,000; p<sub>2-6</sub> = 0,7155, p<sub>3-6</sub> = 0,7277, p<sub>4-6</sub> = 0,5802, p<sub>5-6</sub> = 0,7206).

У 34,1%, 43,4%, 43,9% и 43% соответственно дошкольников данных групп отмечен значительный высев  $\alpha$ -гемолитического стрептококка (p<sub>1-2,3,4,5</sub> = 0,0000; p<sub>2-6</sub> = 0,3902, p<sub>3-6</sub> = 0,2860, p<sub>4-6</sub> = 0,2250, p<sub>5-6</sub> = 0,3070). Значимо возросла частота высева *нейссерий*: на 22,2%, 30,2%, 30,1%, и 29,4% соответственно (p<sub>1-2,3,4,5</sub> = 0,0000; p<sub>2-6</sub> = 0,3303, p<sub>3-6</sub> = 0,3850, p<sub>4-6</sub> = 0,3987, p<sub>5-6</sub> = 0,3838). Кроме того, у детей данных групп, на фоне вакцинации на 7,6% (ПКВ13); 12,4% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ); 12,7% (ПКВ13+AzBr); 10,7% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФ) увеличилось количество *Staph. Epidermidis* (p<sub>1-2</sub> = 0,0175, p<sub>1-3</sub> = 0,0021, p<sub>1-4</sub> = 0,0005, p<sub>1-5</sub> = 0,0032; p<sub>2-6</sub> = 0,6019, p<sub>3-6</sub> = 0,8019, p<sub>4-6</sub> = 0,7140, p<sub>5-6</sub> = 0,9263).

При бактериологическом анализе отделяемого, взятого из носа в группе, не получившей вакцинацию «ПКВ13» (в динамике через 1 год), частота высева транзиторной микрофлоры имела тенденцию к увеличению. Количество детей с ростом *Streptococcus pneumoniae* возросло с 22% до 24,2%. *Staph. aureus* через 12 мес. обнаруживался у 47,7% детей данной группы (p<sub>1-6</sub> = 0,0000),  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А – у 32% (p<sub>1-6</sub> = 0,0000).

Количество микробных ассоциаций в зеве вакцинированных детей, через год после вакцинации, заметно сократилось (табл. 23). При бактериологическом анализе мазков из зева отмечено отсутствие *S. pneumoniae*. Снизилась частота

высева *Staph. aureus* у вакцинированных пациентов на 15,2% (ПКВ13), 23,1% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ), 20,2% (ПКВ13+AzBr), 19,8% (ПКВ13+  $\alpha$ 2b-ИФ) ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ) и соответствовала данным условно здоровых детей ( $p_{2-6} = 0,6135$ ,  $p_{3-6} = 0,1336$ ,  $p_{4-6} = 0,1379$ ,  $p_{5-6} = 0,2684$ ).  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А присутствовал только у 15,8% (ПКВ13), 9,5% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ), 9,1% (ПКВ13+AzBr), 9,3% (ПКВ13+  $\alpha$ 2b-ИФ) детей ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ;  $p_{2-6} = 0,4812$ ,  $p_{3-6} = 0,2355$ ,  $p_{4-6} = 0,2213$ ,  $p_{5-6} = 0,2145$ ).

На 11,7%, 15,5%, 17,8%, и 15,1% соответственно в зеве уменьшилось содержание грибов рода *Candida* ( $p_{1-2} = 0,0071$ ,  $p_{1-3} = 0,0031$ ,  $p_{1-4} = 0,0003$ ,  $p_{1-5} = 0,0012$ ;  $p_{2-6} = 0,8196$ ,  $p_{3-6} = 0,3705$ ,  $p_{4-6} = 0,0761$ ,  $p_{5-6} = 0,2548$ ).

В сравнение с группой контроля, после вакцинации, не отмечено угнетения облигатных микроорганизмов. Количество детей с частотой высева *Staph. Epidermidis* увеличилось на 7,2%, 12,5%, 10,9%, 9,2% соответственно ( $p_{1-2} = 0,0143$ ,  $p_{1-3} = 0,0005$ ,  $p_{1-4} = 0,001$ ,  $p_{1-5} = 0,001$ ),  $\alpha$ -гемолитический стрептококк достоверно повысился на 20,1%, 28,9%, 29,7%, 28,6% ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Прирост количества детей с высевом *нейссерий* составил 27,6% (ПКВ13), 37,4% (ПКВ13+АТ-ИФ $\gamma$ ), 37,1% (ПКВ13+AzBr), 35,3% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИФ) ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

В группе контроля в динамике через год, в сравнение со здоровыми детьми, микробный пейзаж зева достоверно не изменялся. Частота высева пневмококка не возростала (23,8%), но увеличилась у стафилококка (с 41,5% до 46,8%,  $p_{1-6} = 0,0000$ ). В большом количестве высевался  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы А (48,1%,  $p_{1-6} = 0,0000$ ) и грибы *Candida albicans* (23,4%,  $p_{1-6} = 0,0116$ ), что не являлось благополучием и могло способствовать поддержанию воспалительного процесса в носоглотке.

Следует отметить некоторые отличительные особенности улучшения картины микробиоценоза носоглотки после вакцинации «ПКВ13» на фоне предвакцинальной подготовки. При использовании релиз-активного препарата, азоксимера бромида или альфа-2b-ИФН удалось благоприятно повлиять на микробный пейзаж носоглотки с исчезновением признаков течения хронических

воспалительных заболеваний лимфоэпителиального кольца.

При их применении, в сравнение с группой ПКВ13, достоверно значимо сократилась частота высева *Staph. aureus* из полости носа и зева (нос – 26,1%,  $p_{2-3} = 0,0455$ ,  $p_{2-4} = 0,0426$ ,  $p_{2-5} = 0,0477$ ; зев – 21%,  $p_{2-3} = 0,0388$ ,  $p_{2-4} = 0,0453$ ,  $p_{2-5} = 0,0489$ ). Значительно реже, чем в группе ПКВ13, регистрировался  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A (нос – 23,4%,  $p_{2-3} = 0,0476$ ,  $p_{2-4} = 0,0453$ ,  $p_{2-5} = 0,0486$ ; зев – 34,1%,  $p_{2-3} = 0,0494$ ,  $p_{2-4} = 0,0416$ ,  $p_{2-5} = 0,0437$ ).

В группах с предвакцинальной подготовкой отмечался достоверно существенный прирост облигатной микрофлоры:  $\alpha$ -гемолитического стрептококка (нос – 43,4%,  $p_{2-3} = 0,0482$ ,  $p_{2-4} = 0,0299$ ,  $p_{2-5} = 0,0491$ ; зев – 29,1%,  $p_{2-3} = 0,0483$ ,  $p_{2-4} = 0,0492$ ,  $p_{2-5} = 0,0471$ ) и нейссерий (нос – 29,9%,  $p_{2-3} = 0,0497$ ,  $p_{2-4} = 0,0495$ ,  $p_{2-5} = 0,0452$ ; зев – 36,6%,  $p_{2-3} = 0,0488$ ,  $p_{2-4} = 0,0419$ ,  $p_{2-5} = 0,0438$ ), тем самым улучшилось состояние местного гуморального иммунитета и активизировались неспецифические факторы защиты слизистых.

Таким образом, вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с ХВЗН способствовала улучшению микробиологических показателей, в том числе снижению числа детей с высоким уровнем (2 – 4) микробных ассоциантов на слизистой носоглотки, полной элиминации *Streptococcus pneumoniae*, уменьшению содержания *Staph. aureus*,  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы A, грибов рода *Candida* и трехкратному приросту видового состава облигатной ассоциации микробов ( $\alpha$ -гемолитического стрептококка, нейссерий, *Staph. Epidermidis*).

Ткань носоглоточной миндалины с адекватной функциональной активностью восстанавливала микробный биоценоз носоглотки, что в нашем исследовании подтверждалось сменой характера микрофлоры с достоверным уменьшением количества условно-патогенной. У всех пациентов, вакцинированных против пневмококковой инфекции, к концу исследования не отмечалось расширения видового состава УПФ и угнетения представителей облигатной ассоциации микробов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов неуклонно увеличивается, о чем свидетельствуют данные эпидемиологических и статистических исследований последних лет. Актуальность данной проблемы обусловлена особенностями формирования лимфоидной ткани носоглотки в раннем детском возрасте [6, 7, 8, 52, 71, 116, 197, 215].

Опыт педиатрической практики по вакцинопрофилактике показывает, что категория лиц с отягощённым оториноларингологическим анамнезом, в первую очередь нуждается в защите от инфекционных заболеваний. Специфическая профилактика инфекционных заболеваний, ассоциированных с пневмококком, направлена на восстановление оптимального функционирования иммунной системы, а влияние этой системы на местные механизмы защиты респираторного тракта позволяет регулировать процессы локального иммунитета [14, 44, 82, 124, 175, 210, 212, 226].

Однако до и после прививок у часто болеющих детей нередко развиваются острые заболевания. Рядом исследователей предлагается решение данной проблемы путем использования неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых [5, 11, 29, 67, 80, 186]. Учитывая вышеизложенное можно сказать, что приоритетным направлением для практического здравоохранения является разработка эффективных методов для подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗ ЛОР-органов, что и предопределило направление и объём настоящего исследования.

Основной целью работы явилась разработка научно обоснованного дифференцированного подхода к иммунопрофилактике против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН, с применением релиз-активного препарата «аффинно очищенных» антител к интерферону гамма (ИНФ- $\gamma$ ), азоксимера бромида и рекомбинантного альфа-2b-ИНФ.

В соответствии с дизайном работы, на **первом этапе** исследования по типу скрининга осмотрено 1386 детей с рекуррентными респираторными инфекциями,

наблюдающихся в амбулаторно-поликлинической сети МБУЗ «ДГКБ № 7» и постоянно проживающих в областном центре Кузбасса – г. Кемерово с развитой угольной, химической и металлургической промышленностью. На основании критериев включения и исключения были отобраны 1085 детей. Законные представители этих пациентов дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Всем детям на данном этапе исследования проводилась оценка клинико-функционально-лабораторного статуса.

Методы, использованные на **первом этапе** работы, включали: клинический (сбор анамнеза – анкетирование, беседа с родителями, анализ данных медицинской документации; физикальный осмотр, эндоскопический осмотр носоглотки); лабораторно-инструментальный (общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ кала на яйца гельминтов, цисты лямблий, УЗИ органов брюшной полости, почек, мочевого пузыря, электрокардиография).

При комплексной диагностике уровня здоровья оценивались такие факторы, как особенности генеалогического и биологического анамнеза, социально-средовые факторы. Уровень физического развития, его гармоничность у детей оценивали по общепринятым методикам (метод антропометрии с использованием 8-разрядных центильных таблиц). Оценку нервно-психического развития детей до 4х-летнего возраста проводили согласно рекомендациям Л.Фрухт (1996г.) с определением групп нервно-психического развития. Оценку нервно-психического развития детей старше 4-х лет проводили согласно приказу МЗ РФ от № 621 от 30.12.2003г.

Выделение групп здоровья определяли по характеризующим его критериям (физическое и нервно-психическое развитие, уровень резистентности, функциональное состояние, наличие или отсутствие хронических заболеваний или пороков развития), согласно приказу МЗ РФ № 621 от 30.12.2003г.

На **втором этапе** исследования (период вакцинации), законным представителям детей, завершивших первый этап (n=1085), как пациентам группы высокого риска по развитию неинвазивных форм пневмококковой инфекции, была предложена вакцинация пневмококковой конъюгированной 13-валентной

вакциной «Превенар13» (Pfizer Inc., США). Родители 256 дошкольников отказались от дальнейшего участия в исследовании. Из оставшихся 829 пациентов было сформировано 2 группы наблюдения. Средний возраст участников исследования –  $3,67 \pm 1,34$  лет. Распределение по полу: 420 мальчиков (50,7%) и 409 девочек (49,3%).

В основную группу были включены 582 дошкольника, родители которых согласились на вакцинацию «ПКВ13». Для оценки влияния дифференцированного подхода к вакцинации «ПКВ13» методом случайной рандомизации основная группа была разделена на подгруппы. Таким образом, в периоде вакцинации, в основной группе определилось четыре подгруппы: вакцинированные только «ПКВ13» ( $n=268$ ), вакцинированные «ПКВ13» на фоне предвакцинальной подготовки релиз-активным препаратом (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ :  $n=102$ ), азоксимера бромидом (ПКВ13+AzBr:  $n=107$ ) и рекомбинантным альфа-2b-ИНФ (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ:  $n=105$ ). Контрольную группу составили дети с ХВЗН ( $n=247$ ), отказавшиеся на 2-ом этапе исследования от вакцинации «ПКВ13». Контрольная и основная группы формировались по одним и тем же критериям включения/исключения. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, месту жительства, острой заболеваемости респираторного тракта, структуре заболеваний носоглотки, физическому развитию, группе здоровья и др.

На **третьем этапе** осуществлён сравнительный анализ данных клинико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики «ПКВ13» без предвакцинальной подготовки, и с применением релиз-активного препарата, азоксимера бромида или рекомбинантного альфа-2b-ИНФ. В течение 12 мес. были изучены показатели заболеваемости ОРИ в группах с предвакцинальной подготовкой к вакцинации и без неё, проанализирована структура заболевших, число эпизодов наиболее распространённых форм пневмококковой инфекции (пневмония, острый бронхит, острый средний отит), тяжесть и длительность клинического течения заболеваний. Учитывая, что микробиота носоглотки и местный иммунитет, играют огромную роль в рецидивировании хронического воспаления носоглотки, на данном этапе проводилось исследование клеточного

состава назального секрета, sIgA и лизоцима (исходно, через 1, 3, 6 и 12 мес.), бактериологическое обследование зева и носа (исходно и через 12 мес.), антибиотикорезистентность УПФ.

В результате проведенного комплексного клинического, лабораторного и функционального исследования детей с ХВЗН установлено, что у пациентов, участвующих в данном исследовании хронические заболевания носоглотки имели место в 100% случаев. В структуре патологии ЛОР-органов преобладали хронические аденоидиты с ГГМ I-II ст. (57,4%), хронические тонзиллиты (11,8%), рецидивирующие средние отиты (14,4%), имели место сочетанные очаги хронической носоглоточной инфекции (16,4%). Кроме того, в анамнезе, 22,9% детям была проведена аденотомия, у 6,6% обследованных выявлено понижение слуха.

Были проанализированы социальный, генеалогический и медико-биологический анамнезы. Выявленные в ходе исследования такие факторы, как неудовлетворительные материально-бытовые условия (23%), неполная семья (41,9%), психоэмоциональное напряжение (33,6%), вредные привычки родителей (фактор пассивного курения – 80%), наличие у родителей хронической ЛОР-патологии – 56% и частых ОРИ – 28%, особенности беременности и родов, особенности неонатального периода, наличие фоновой патологии (гипотрофии, анемии, рахита) в первом полугодии жизни – 28%, острая заболеваемость органов дыхания в периоде новорожденности – 19% и до года – 70%, и др., способствовали высокой заболеваемости с разной степенью тяжести, и усугубляли клиническое течение и качество жизни обследуемых. Все вышеуказанные факторы снижали функциональную активность иммунной системы, подвергая детский организм инфекционной агрессии.

Из основных причин развития хронических воспалительных процессов в носоглотке отмечена высокая степень обсеменения респираторного тракта условно-патогенной микрофлорой (69,4%), наличие РРИ (63,2%), у каждого третьего дошкольника (31,8%) выявлены конституциональные особенности,

практически у каждого десятого (9,8%) – хронические вирусные инфекции, у каждого пятого (18,2%) – внутриклеточные инфекции.

Клинико-функциональные особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста с ХВЗН характеризуются высокими показателями общей заболеваемости –  $8275,0 \pm 23,2\%$  обращений за год. На первом месте в структуре общей заболеваемости лидировала патология органов дыхания (87,2%), что отражает общие тенденции распространённости заболеваний в детской популяции. Так, по данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации, в 2015 году в структуре первичной заболеваемости детей от 0 до 14 лет лидирующие позиции занимают болезни органов дыхания (70% – 80%) [61]. Известно, что повторные ОРИ, являются пусковым механизмом хронизации воспалительных процессов верхних дыхательных путей [69, 97, 199]. У исследуемых отмечалась повышенная частота эпизодов ОРИ (от 4 до 8 раз в год) – 3926, и частые рецидивы ХВЗ ЛОР-органов (более 3-х раз в год) – 1935. Уровень заболеваемости ОРИ составлял  $4735,8 \pm 34,2\%$  случаев и  $9920,4 \pm 29,05\%$  (на 1000) дней нетрудоспособности родителей, частота обострений хронических болезней миндалин и аденоидов –  $2334,1 \pm 22,2\%$  от всех зарегистрированных случаев и  $1892,6 \pm 24,3\%$  дней нетрудоспособности родителей. В структуре заболеваний органов дыхания и патологии ЛОР-органов встречались пневмонии (4,2%), острые бронхиты (10,3%), острые средние отиты (20,1%).

При анализе клинико-anamнестических данных, в периоде ремиссии хронического аденоидита, периодическое затруднение носового дыхания было выявлено у 62,5% обследуемых; периодическое слизистое отделяемое из носа – у 29%; ощущения дискомфорта и першения в горле – у 30,9%; храп во время сна – у 59,2%; около 40% детей спали с открытым ртом. В периоде ремиссии хронического тонзиллита 3,9% детей испытывали затруднения при глотании.

При проведении эндоскопии (исследование носоглотки) выявлена гипертрофия глоточной миндалины I-ой (16,6%) и II-ой степени (79,4%). Гипертрофированные нёбные миндалины I-ой степени выявлены – у 14% пациентов, II-ой ст. – у 34,9% детей.

У подавляющего большинства (52,6%) регистрируются морфофункциональные расстройства, болезни нервной системы имеют место у 23,2%, задержка развития речи, эмоциональные и гиперкинетические расстройства – 13,4%. Выявлены отклонения физического развития у 30,6% детей (15,4% мальчиков и 15,2% девочек). Отмечается превалирование удельного веса детей с третьей группой здоровья – 68,5%.

Исходные показатели системы клеточной защиты верхних дыхательных путей обследуемых дошкольников указывали на неблагоприятное состояние мукоцилиарного клиренса слизистых. В общих назоцитограммах, в сравнение с условно здоровыми детьми, содержались низкие показатели клеток плоского ( $p_{1-6} = 0,0044$ ;  $p_{2-6} = 0,0048$ ;  $p_{3-6} = 0,0083$ ;  $p_{4-6} = 0,0129$ ;  $p_{5-6} = 0,0039$ ) и цилиндрического эпителия ( $p_{1-6} = 0,0004$ ;  $p_{2-6} = 0,001$ ;  $p_{3-6} = 0,0003$ ;  $p_{4-6} = 0,0007$ ;  $p_{5-6} = 0,0014$ ), отмечено наличие большого количества эозинофилов ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ) и нейтрофилов с повышенной обсеменённостью слизистых кокковой флорой ( $p_{1-6} = 0,0014$ ;  $p_{2-6} = 0,0003$ ;  $p_{3-6} = 0,0004$ ;  $p_{4-6} = 0,0003$ ;  $p_{5-6} = 0,0006$ ). Повышенная экссудация нейтрофилов на поверхности слизистой оболочки носа и выраженное угнетение их фагоцитарной активности (ФАН) ( $p_{1,2,3,4,5-6} = 0,0000$ ) указывали на несостоятельность неспецифических факторов защиты. Отмечалось резкое падение концентрации sIgA ( $p_{1-6} = 0,001$ ;  $p_{2-6} = 0,0077$ ;  $p_{3-6} = 0,001$ ;  $p_{4-6} = 0,0004$ ;  $p_{5-6} = 0,0024$ ) и ферментной активности лизоцима в назальном секрете ниже возрастной нормы ( $p_{1-6} = 0,0004$ ;  $p_{2-6} = 0,0007$ ;  $p_{3-6} = 0,0012$ ;  $p_{4-6} = 0,0008$ ;  $p_{5-6} = 0,0002$ ).

Установлено, что у детей с ХВЗН облигатные микробы (*α-гемолитический стрептококк и нейссерии*), образующие защитную биоплёнку в носоглотке, чаще всего отсутствовали. Выделялись монокультуры или ассоциации микроорганизмов, состоящие только из добавочных и/или транзиторных представителей, обнаруживались отрицательные посеы.

Известно, что в патогенезе любой инфекции важнейшим этапом является колонизация биотопов человека условно-патогенными и патогенными микроорганизмами с персистенцией в различных отделах респираторного тракта

[86, 105, 119, 156, 209, 214]. Микробные ассоциации носоглотки обследуемых составляли по четыре представителя у 35% детей (n=290), у 32% детей по три микроорганизма (n=265), у 28% (n=232) – два микроорганизма. Наиболее устойчивым компонентом транзиторной ассоциации в полости носоглотки были *S. pneumoniae*, *Staph. aureus* и  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A. По полученным результатам распространённость бактерионосительства *S. pneumoniae* в группах до иммунизации «ПКВ13» (в сравнение со здоровыми детьми) составила 22,6% из носа и 25,1% из зева, что подтверждает данные различных источников по пневмококковой инфекции, согласно которым частота носительства пневмококков у детей до 5 лет в среднем варьирует в диапазоне 18% – 56% [86, 145, 220, 248]. При этом, ассоциация с *Staph. aureus* (нос – 44,3%, зев – 43%) и  $\beta$ -гемолитическим стрептококком не группы A (нос – 31%, зев – 42,8%) поддерживала постоянное рецидивирование воспалительного процесса в носоглотке. Кроме того, для данной категории больных была характерна пролиферация грибов рода *Candida* (нос – 16,3%, зев – 25,2%).

Микробиологическое исследование мазков из зева и носа с определением чувствительности к антибиотикам показало наличие устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к различным группам антибиотиков в 92,3% случаев. Достаточно высок удельный вес чувствительности к пенициллину (82,3%), амоксициллину (79,6%). Уровень устойчивости к эритромицину и кларитромицину составил 77,8% и 76,5% соответственно. Отмечается развитие чувствительности к ванкомицину – 95,8%, что видимо, связано с ограниченным использованием его в педиатрической практике. Необходимо отметить, что высокой частотой устойчивости к антибактериальным препаратам характеризовался *Staph. aureus* – 89,4% и  $\beta$ -гемолитический стрептококк не группы A – 83,7%.

Таким образом, полученные данные о состоянии здоровья обследуемых позволили сформулировать заключение, что данная категория пациентов относится к числу приоритетных групп, подлежащих вакцинации против пневмококковой инфекции, независимо от возраста и наличия хронических очагов воспаления ЛОР-органов. При этом возникает необходимость разработки

индивидуального подхода к проведению прививок у таких детей и их тщательной подготовки к вакцинации [47, 129, 139]. С этих позиций, сочетание двух методов активной профилактики: специфической и неспецифической особенно важно. В связи с этим, для подготовки и проведения вакцинации «ПКВ13», 314 участникам исследования назначались иммуномодулирующие препараты. Эффективность неспецифической профилактики для подготовки к проведению вакцинации «ПКВ13» оценивали по доле детей, заболевших ОРИ к моменту начала вакцинации (в течение первых 10 дней до вакцинации) и в течение первого месяца после.

В результате 12 месяцев наблюдения, полученные данные позволили проследить и дать оценку динамике влияния вакцинации «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё на состояние здоровья детей с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки.

По показателям острой заболеваемости в группах вакцинированных детей, в сравнение с группой контроля, прослеживалась положительная динамика. Отмечено достоверно значимое существенное снижение ОРИ с 4–8 до 1–4 эпизодов в год ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). При оценке доли детей, заболевших ОРИ к моменту проведения вакцинации (в период с 3 по 10 день приема препаратов), было выявлено, что в группе ПКВ13 на вакцинацию по причине развившегося ОРИ не вышли 11,9% детей (каждый восьмой дошкольник). В группах детей, получавших иммуномодулирующую терапию, перед вакцинацией случаев ОРИ не было, и вакцинация всем детям была проведена вовремя ( $p_{2-3} = 0,0003$ ;  $p_{2-4} = 0,0002$ ;  $p_{2-5} = 0,0002$ ). Именно этот результат позволяет в условиях массового здравоохранения обеспечить максимальный охват детского населения прививками.

В течение года доля детей на фоне иммуномодулирующей терапии, ни разу не перенесших ОРИ, была в 2,2 (ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ), в 1,6 (ПКВ13+AzBr) и в 1,5 раза (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИФН) большей, чем среди вакцинированных детей без предвакцинальной подготовки (11,2%). Количество детей в данных группах, возросло с 0 до 24,5% в группе ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$ ; с 0 до 17,8% в группе

ПКВ13+AzBr; с 0 до 17,1% в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF ( $p_{2-3} = 0,0013$ ;  $p_{2-4} = 0,0886$ ;  $p_{2-5} = 0,1228$ ). Существенно меньшей в этих группах была доля детей, перенесших ОРИ 4 раза в год – 4,9% (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ), 6,5% (ПКВ13+ AzBr), 7,6% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF) против 11,9% детей группы ПКВ13 ( $p_{2-3} = 0,0437$ ;  $p_{2-4} = 0,1220$ ;  $p_{2-5} = 0,2252$ ) и 36,4% детей группы контроля ( $p = 0,0000$ ). При этом выраженный профилактический эффект в сравнение с группой ПКВ13 (без предвакцинальной подготовки) отмечен в группе ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ : при снижении кратности случаев повторных эпизодов ОРИ до 1 раза в год (44,1% против 31,7% ПКВ13,  $p_{2-3} = 0,0256$ ), 2 раза в год (16,7% против 26,5% ПКВ13,  $p_{2-3} = 0,0473$ ), 3 раза в год (9,8% против 18,7% ПКВ13,  $p_{2-3} = 0,0389$ ).

Таким образом, через год, заболеваемость ОРИ в группе ПКВ13 (только вакцинация) снизилась в 2,5 раза (на 60%). Применение релиз-активного препарата позволило сократить острую заболеваемость в 3,8 раз (73,5%), азоксимера бромида в 2,9 раз (65,1%) и  $\alpha$ -2b-ИФН в 2,8 раза (64,5%).

Очевидно, что поствакцинальные иммунные реакции у детей, получавших иммуномодулирующие препараты, отличаются от таковых у детей, получавших только вакцинацию «ПКВ13». Можно предположить, что приём иммуномодулирующей терапии в предвакцинальный период, и продолжение влияния препаратов в первый месяц после введения вакцины, обеспечивает более выраженный и адекватный процесс становления поствакцинального иммунитета. Благодаря улучшению рецепторных взаимодействий ИФН- $\gamma$  с рецепторами макрофагов, вакцинальные иммунные реакции становятся более эффективными и реже регистрировались типичные бактериальные осложнения, которые нередко вызываются пневмококком [29, 47, 128, 139].

В наблюдениях поствакцинального периода выявилось достоверное уменьшение развития острых заболеваний бронхолёгочной системы и патологии ЛОР-органов. Так, на 50% в группе ПКВ13 (в сравнении с группой контроля) сократились случаи пневмоний ( $p_{1-2} = 0,0000$ ), отмечается их отсутствие в группах с предвакцинальной подготовкой. Значительно реже: на 32,1% (ПКВ13); 40% (ПКВ13+AT-INF- $\gamma$ ); 58,3% (ПКВ13+AzBr) и 90,9% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-INF) встречались

случаи острых бронхитов ( $p_{1-2} = 0,0259$ ;  $p_{1-3} = 0,0037$ ;  $p_{1-4} = 0,0193$ ;  $p_{1-5} = 0,0001$ ). При этом внутригрупповые различия среди вакцинированных (сравнение с группой ПКВ13), показали достоверную динамику на фоне подготовки альфа-2b-ИНФ ( $p_{2-5} = 0,0189$ ).

Сопутствующая ЛОР-патология: острые средние отиты сократились на 47,3% (ПКВ13); 57,1% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ); 63,6% (ПКВ13+AzBr) и 85% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) ( $p_{1-2}=0,0003$ ;  $p_{1-3}=0,0025$ ;  $p_{1-4} = 0,0006$ ;  $p_{1-5} = 0,0000$ ). Установлено, что частота острых отитов, в сравнение с детьми, получившим только вакцинацию «ПКВ13», достоверно различалась при предвакцинальной подготовке  $\alpha$ 2b-ИНФ ( $p_{2-5} = 0,0128$ ).

Признаки хронического тонзиллита (более 3-х раз в год), в сравнение с группой контроля, также имели достоверное снижение на 40,6% (ПКВ13), 54,5% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 58,3% (ПКВ13+AzBr) и 91,7% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) ( $p_{1-2} = 0,0365$ ;  $p_{1-3} = 0,0326$ ;  $p_{1-4} = 0,0243$ ;  $p_{1-5} = 0,0002$ ). При этом при подготовке к вакцинации на фоне  $\alpha$ 2b-ИНФ отмечены достоверные различия с группой ПКВ13 ( $p_{2-5} = 0,0189$ ).

Обострения хронических аденоидитов (более 3-х раз в год) через 12 мес. имели место лишь у 33,6% (ПКВ13), 30,4% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 25,2% (ПКВ13+AzBr) и 22,9% (ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ) детей вакцинированных групп, в то время как в группе контроля у 54,7% положительной динамики не отмечено ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). В сравнение с группой ПКВ13 различия статистически значимы при профилактическом приеме  $\alpha$ 2b-ИНФ ( $p = 0,0432$ ).

Средняя продолжительность течения ОРИ, пневмоний, острых бронхитов, и патологии ЛОР-органов через год имела значимый положительный результат. В сравнение с группой контроля отмечено сокращение продолжительности течения названных заболеваний на 2 – 5 дней ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Преимущества применения вакцинации «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё, отмечены при течении рецидивов хронических аденоидитов, длительность которых у вакцинированных, сократилась от 3 до 6 дней. Достоверно раньше (на 1 – 2 дня) исчезали клинические проявления признаков хронических тонзиллитов.

При этом внутригрупповые различия в группах вакцинированных пациентов показали статистическую разницу. Так, в группе ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ , в сравнение с группой ПКВ13, достоверно (на 2 дня) уменьшилась средняя продолжительность течения ОРИ ( $p_{2-3} = 0,0326$ ). При подготовке к вакцинации азоксимера бромидом и  $\alpha 2b$ -ИНФ значимо (на 2 дня) сократилась средняя продолжительность течения острых бронхитов ( $p_{2-4} = 0,0227$ ;  $p_{2-5} = 0,0361$  соответственно), острых средних отитов ( $p_{2-4} = 0,0459$ ;  $p_{2-5} = 0,0397$ ), рецидивов аденоидитов ( $p_{2-4} = 0,0104$ ;  $p_{2-5} = 0,0208$ ) и на 1 день тонзиллитов ( $p_{2-4} = 0,0002$ ;  $p_{2-5} = 0,0436$ ).

Важным моментом, характеризующим эффективность вакцинации с предвакцинальной подготовкой и без неё, являлось уменьшение системной антибактериальной нагрузки. Не принимали антибиотики в течение года 86,1% детей вакцинированных групп, тогда как в контрольной группе лишь 31,8% детей не требовалось назначения системной антибиотикотерапии ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Динамика эндоскопического контроля носоглотки показала достоверное уменьшение количества детей с признаками гипертрофии глоточной и нёбных миндалин со II-ой до I-ой степени, что улучшило субъективные ощущения детей в связи с нормализацией носового дыхания. У подавляющего большинства исследуемых, получивших вакцинацию «ПКВ13» (в сравнение с группой контроля), через год, уменьшение гипертрофии глоточной миндалины со II-ой до I-ой степени отмечено в 3 более раза: с исходных значений 79,1% (ПКВ13), 79,4% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 79,4% (ПКВ13+AzBr), 79,1% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ) до 25,7%, 22,5%, 15,9%, 21,9% соответственно ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Более чем в два раза в течение 12 мес. увеличилось количество пациентов с гипертрофией нёбных миндалин I-ой ст.: с исходных данных 14,2% (ПКВ13), 13,7% (ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$ ), 14,0% (ПКВ13+AzBr), 14,3% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ) до 31,4%, 32,5%, 38,3%, 32,7% соответственно ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Определённый интерес представляет результат после предвакцинальной подготовки азоксимера бромидом. Через 12 месяцев после вакцинации только у 15,9% пациентов данной группы с гипертрофией глоточной миндалины II-ой

степени и у 9,3% с гипертрофией небных миндалин II-ой степени не отмечено улучшения клинической картины. В сравнение с группой ПКВ13 динамика уменьшения ГГМ со II-ой до I-ой степени имела разницу на 9,8% ( $p_{2-4} = 0,0403$ ), ГНМ – на 6,9% ( $p_{2-4} = 0,0486$ ).

К концу исследования у детей вакцинированных групп с хроническим аденоидитом в анамнезе, отмечалось хорошее самочувствие. У 56,5% исчез отёк глоточной миндалины, у 50,5% восстановилось адекватное носовое дыхание, у 25% отсутствовало периодическое слизистое отделяемое носоглоточной миндалины, у 53,1% во время ночного сна не отмечалось сопения и храпа, 28,2% детей не ощущали дискомфорта и першения в горле. 3% пациентов, имеющих в анамнезе хронический тонзиллит, не испытывали затруднения при глотании. В группе невакцинированных дошкольников клиническая картина осталась на прежнем уровне ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Через 12 мес. после начала исследования в группах дошкольников, получивших вакцинацию «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё установлено уменьшение удельного веса детей с дефицитом массы тела: в группе ПКВ13 – с 24,3% до 7,5%; ПКВ13+АТ-ИФН- $\gamma$  – с 18,6% до 5%; ПКВ13+AzBr – с 22,4% до 5,6%; ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИФН – с 21,9% до 5,7%. В группе контроля в динамике через год отмечается более значительный прирост длины тела (с 10,1% до 15,4% детей) и менее значительный массы тела (с 24,3% до 27,9% детей) ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Динамика структуры групп здоровья через год статистически значимых изменений не показала. Уменьшения удельного веса детей III группы здоровья, за счёт перевода дошкольников, вакцинированных против пневмококковой инфекции во II группу, отмечено в единичных случаях – 23 (2,8%) ребёнка, и не зависело от метода подготовки к вакцинации. К концу исследования III группа здоровья составила 65,7%, II группа соответственно 34,3%. Между тем, влияние вакцинации с предвакцинальной подготовкой и без неё на острую респираторную заболеваемость и частоту рецидивов ЛОР-патологии, позволили снять с диспансерного наблюдения, как часто болеющих детей, 58,1% дошкольников.

Сокращение кратности ОРИ, острых бронхитов, пневмоний, средних отитов и частоты обострений аденоидитов и тонзиллитов объяснялось улучшением картины местной защиты слизистых верхних дыхательных путей, активизацией неспецифических факторов защиты респираторного тракта.

Мониторинг показателей назоцитогрaмм через 1, 3, 6 и 12 месяцев показал значимо достоверные признаки санации верхних дыхательных путей. Через год (в сравнение с группой контроля) во всех вакцинированных группах уменьшалась миграция нейтрофилов в носовую полость ( $p_{1-2} = 0,0057$ ;  $p_{1-3} = 0,0000$ ;  $p_{1-4} = 0,0001$ ;  $p_{1-5} = 0,0003$ ), регистрировалось повышение ФАН ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). Значительно сократилась доля эозинофилов ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ), число лимфоцитов осталось неизменным ( $p_{1-2}=0,7211$ ;  $p_{1-3}=0,7177$ ;  $p_{1-4}=0,4761$ ;  $p_{1-5}=0,4881$ ). Нормальные значения названных показателей достигались к 1-му месяцу исследования и к моменту окончания исследования не отличались от значений в группе условно здоровых детей.

Иммуномодулирующее действие вакцинации с предвакцинальной подготовкой и без неё на местный иммунитет (в сравнение с группой контроля) подтвердилось нарастанием лизоцима назального секрета в 1,3 раза в группе на фоне профилактического приема  $\alpha 2b$ -ИНФ, и в 1,2 раза в остальных вакцинированных группах ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,000$ ). Отмечалась положительная динамика достоверного увеличения содержания sIgA: в группе ПКВ13 в 1,6 раза; ПКВ13+АТ-ИНФ- $\gamma$  – в 1,8 раз; ПКВ13+AzBr – в 2,2 раза; ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ – в 1,7 раз ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,000$ ). Показатели sIgA и лизоцима не отличались от значений показателей в группе условно здоровых детей через 1 мес. исследования и сохранялись на этом высоком уровне в течение всего года.

При этом оценка состояния показателей местного иммунитета у детей в зависимости от предвакцинальной подготовки выявила некоторые отличительные особенности в сравнение с группой ПКВ13, что подтверждало положительный эффект комбинированного влияния специфической и неспецифической профилактики на местное звено иммунитета. В группе детей на фоне приема релиз-активного препарата достоверно улучшились показатели назоцитогрaмм:

ФАН ( $p_{2-3} = 0,0223$ ), АПЭ ( $p_{2-3} = 0,0450$ ), нейтрофилы ( $p_{2-3} = 0,0148$ ), эозинофилы ( $p_{2-3} = 0,0330$ ). В группе детей на фоне азоксимера бромида – содержание секреторного IgA ( $p_{2-4} = 0,0067$ ),  $\alpha 2b$ -ИНФ достоверно повышал уровень активности лизоцима ( $p_{2-5} = 0,0495$ ).

Таким образом, результаты изучения эффективности комбинированного действия вакцинации «ПКВ13» и иммуномодулирующих препаратов в предвакцинальный период, позволило сформулировать заключение, что наиболее стойкое повышение специфического иммунитета слизистой верхних дыхательных путей отмечается при их совместном применении.

После вакцинации детей «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё, отмечены достоверно положительные сдвиги в нормализации состава микробного пейзажа носоглотки. В сравнение с контрольной группой отмечены отрицательные высевы *Streptococcus pneumoniae*. Достоверно значимо уменьшилось количество детей, получивших вакцинацию, с высевами *Staph. aureus* из полости носа (на 20,0% (ПКВ13); 25,2% (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ ); 27,4% (ПКВ13+AzBr); 25,8% (ПКВ13+ $\alpha 2b$ -ИНФ),  $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ) и зева (на 15,2% (ПКВ13), 23,1% (ПКВ13+АТ-ИНФ $\gamma$ ), 20,2% (ПКВ13+AzBr), 19,8% (ПКВ13+  $\alpha 2b$ -ИНФ),  $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Через год только у каждого седьмого ребёнка (15%) из группы ПКВ13 и у каждого одиннадцатого (9%) из групп с предвакцинальной подготовкой, в носоглотке регистрировалось присутствие  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ). У 40% и более дошкольников (в сравнение с группой контроля) отмечен положительный высев  $\alpha$ -гемолитического стрептококка и нейссерий ( $p_{1-2,3,4,5} = 0,0000$ ).

Необходимо отметить некоторые отличительные особенности улучшения картины микробиоценоза носоглотки на фоне предвакцинальной подготовки релиз-активным препаратом, азоксимера бромидом и  $\alpha 2b$ -ИНФ. В сравнение с группой без подготовки к вакцинации, отмечено достоверно значимое снижение частоты высева из полости носа и зева *Staph. aureus* (нос:  $p_{2-3} = 0,0455$ ,  $p_{2-4} = 0,0426$ ,  $p_{2-5} = 0,0477$ ; зев:  $p_{2-3} = 0,0388$ ,  $p_{2-4} = 0,0453$ ,  $p_{2-5} = 0,0489$ ) и  $\beta$ -

*гемолитического стрептококка не группы А* (нос:  $p_{2-3} = 0,0476$ ,  $p_{2-4} = 0,0453$ ,  $p_{2-5} = 0,0486$ ; зев:  $p_{2-3} = 0,0494$ ,  $p_{2-4} = 0,0416$ ,  $p_{2-5} = 0,0437$ ). В результате соответственно расширялся видовой состав облигатной ассоциации микробов (*α-гемолитический стрептококк и нейссерии*), что способствовало улучшению состояния местного гуморального иммунитета.

Таким образом, вакцинация «ПКВ13» с предвакцинальной подготовкой и без неё, уменьшала развитие патогенной флоры, снижала отёк и местную воспалительную реакцию. Купирование признаков воспаления восстанавливало адекватное кровоснабжение и питание лимфоидной ткани носоглотки, чем достигалась нормализация её основных физиологических функций – защитной и иммунологической.

На основании приведённых выше исследований можно утверждать, что применение сочетанных методов специфической и неспецифической профилактики, нормализует показатели местного гуморального иммунитета, активизирует неспецифические факторы защиты слизистых полости носа и зева, уменьшает бактериальную колонизацию слизистой оболочки верхних дыхательных путей условно-патогенной флорой.

На фоне вакцинации с применением предвакцинальной подготовки и без неё, уменьшаются размеры гипертрофированных глоточной и нёбных миндалин, снижается частота ОРИ, кратность острых заболеваний бронхолёгочной системы и рецидивы ЛОР-патологии, уменьшается длительность их течения, что подтверждает данные международных исследований о высокой иммунологической эффективности иммунизации детей групп риска с использованием конъюгированной пневмококковой 13-валентной вакцины [2, 74, 96, 136, 162, 200, 240].

Вакцинация «ПКВ13» на фоне иммуномодулирующей терапии способствует выраженному снижению воспалительного процесса в ткани носоглоточной миндалины, нормализации функции носового дыхания, что позволяет её рекомендовать как метод эффективной профилактики обострений аденоидитов. Широкий спектр противовирусной активности и гибкое

иммуномодулирующее действие позволяют отнести релиз-активный препарат «аффинно очищенных» антител к ИНФ- $\gamma$ , азоксимера бромид и альфа-2b-ИНФ к препаратам выбора при подготовке детей, имеющих хроническую инфекцию в носоглотке, к вакцинации против пневмококковой инфекции.

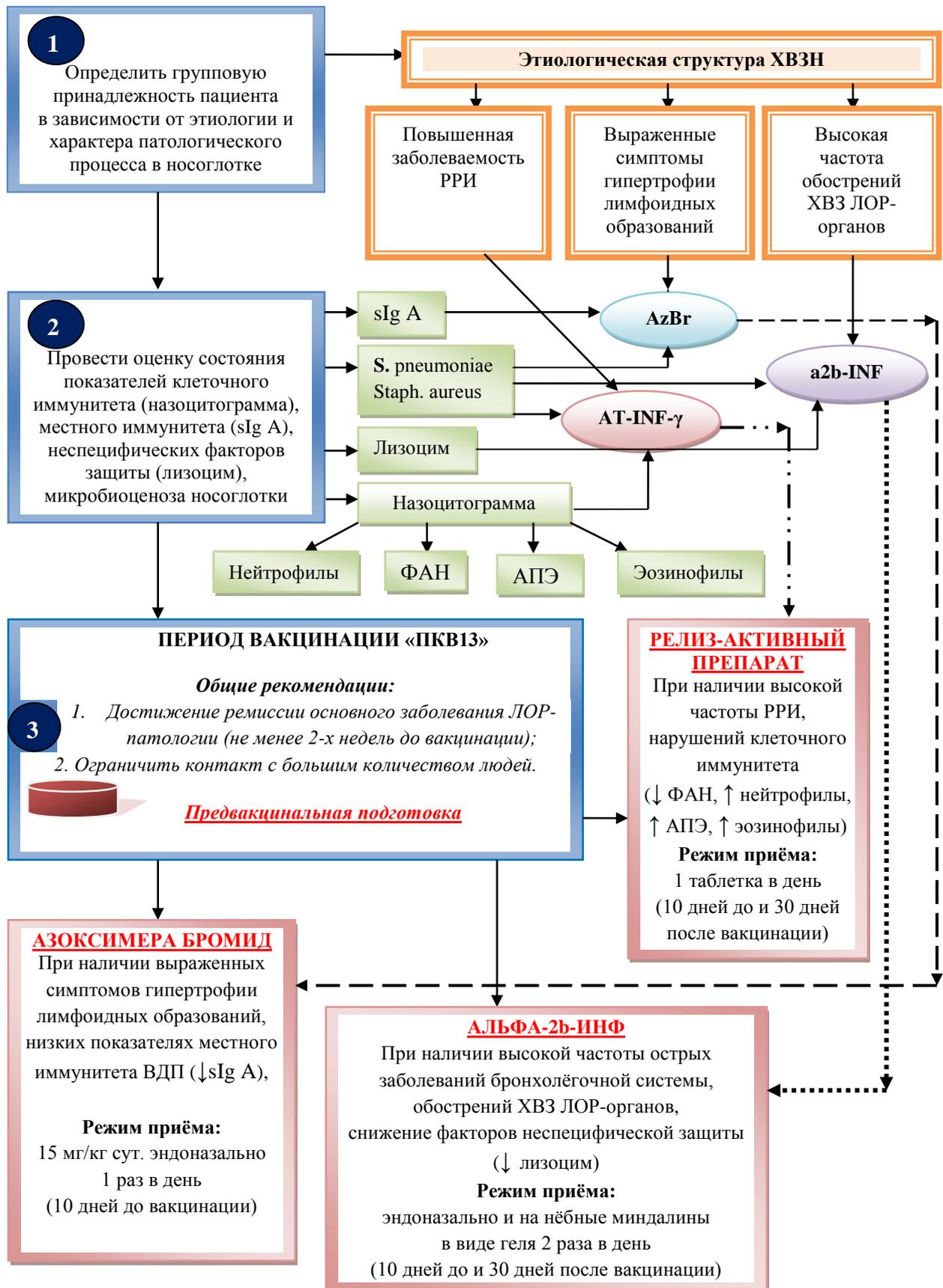
Между тем, различия профилактических подходов к подготовке и проведению вакцинации «ПКВ13», должно определяться, прежде всего, с учётом этиологических и патогенетических механизмов заболевания, независимо от возраста, а также фармакологическими характеристиками лекарственных препаратов. На основании полученных данных в результате исследования, разработан алгоритм подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей в возрасте 2-5 лет с хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки в анамнезе (рис. 15).

Для подготовки к вакцинации «ПКВ13» данной категории больных дифференцированное назначение иммуномодуляторов, для создания адаптивного противовирусного иммунитета, предполагает:

1. для пациентов с ХВЗН при наличии постоянно рецидивирующих респираторных инфекций, выраженных нарушениях показателей назоцитогрaмм слизистой носоглотки, преимущественное применение релиз-активного препарата «аффинно очищенных» антител к ИФН- $\gamma$ ;
2. для пациентов с выраженными симптомами гипертрофии лимфоидных образований, сниженными показателями sIgA – азоксимера бромид;
3. при наличии высокой частоты острых заболеваний бронхолёгочной системы, обострений ХВЗ ЛОР-органов, низком уровне лизоцима – рекомбинантный альфа-2b-ИНФ.

Предложенная схема дифференцированного подхода к вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН, позволяет оптимизировать тактику их ведения, уменьшить группу часто болеющих детей, снизить риск формирования и рецидивирования ХВЗ ЛОР-органов.

Рисунок 15 – Алгоритм подготовки и проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детей с ХВЗН в возрасте 2-5 лет



## ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональные особенности состояния здоровья детей дошкольного возраста с ХВЗН характеризуются высокими показателями общей заболеваемости –  $8275,0 \pm 23,2\%$  обращений за год. Доминируют ОРИ верхних дыхательных путей –  $4735,8 \pm 34,2\%$ , хронические болезни миндалин и аденоидов –  $2334,1 \pm 22,2\%$ . Регистрируются отклонения физического развития (30,6%), морфофункциональные расстройства (52,6%), болезни нервной системы (23,2%). Превалирует удельный вес детей с третьей группой здоровья – 68,5%.

2. Через 12 мес. после иммунопрофилактики «ПКВ13» (в сравнение с невакцинированными детьми) на 60% уменьшается частота, и длительность эпизодов ОРИ; на 50% – внебольничных пневмоний; на 32,1% – острых бронхитов; на 47,3% – острых отитов, на 40,6% и 33,6% – рецидивов тонзиллитов и аденоидитов соответственно. Установлено уменьшение гипертрофии носоглоточной миндалины со II-ой до I-ой степени у 53,4% детей.

3. Назначение любого из 3-х препаратов (релиз-активного препарата, азоксимера бромида, рекомбинантного альфа-2b-ИНФ) перед иммунизацией «ПКВ13», к концу года после вакцинации, способствует достоверному снижению острой респираторной заболеваемости детей с ХВЗН в сравнение с группой детей, иммунизированных только «ПКВ13». Установлено снижение частоты ОРИ у детей в группе ПКВ13+АТ-ИНФ (73,5%), эпизодов острых бронхитов и острых отитов в группе ПКВ13+ $\alpha$ 2b-ИНФ (90,9% и 85% соответственно), отсутствие случаев внебольничных пневмоний во всех группах пациентов, уменьшение гипертрофии носоглоточной миндалины со II-ой до I-ой степени в группе ПКВ13+AzBr (63,5%).

4. Через 12 мес. после вакцинации «ПКВ13» в назальном секрете детей с ХВЗН установлено повышение уровня ФАН ( $p = 0,0000$ ), уменьшение миграции нейтрофилов в носовую полость ( $p = 0,0057$ ), сокращение доли эозинофилов ( $p = 0,0000$ ), увеличение содержания sIgA ( $p = 0,0000$ ) и активности лизоцима ( $p = 0,0000$ ). Выявлен разнонаправленный эффект сочетанного с «ПКВ13»

использования иммуностропных препаратов. Применение «ПКВ13» и релиз-активного препарата улучшает показатели назоцитогаммы более чем в 2 раза: нейтрофилы ( $p = 0,0148$ ), ФАН ( $p = 0,0223$ ), эозинофилы ( $p = 0,0330$ ); на фоне терапии азоксимера бромидом в 2,2 раза повышается концентрация sIgA ( $p = 0,0067$ ); применение альфа-2b-ИНФ и «ПКВ13» в 1,3 раза увеличивает уровень лизоцима ( $p = 0,0495$ ).

5. Через год после иммунизации «ПКВ13» у детей с ХВЗН отмечается нормализация состава микробного пейзажа носоглотки с полной элиминацией *пневмококка*, частота высева *Staph. aureus* из полости носа и  $\beta$ -гемолитического стрептококка не группы А из зева уменьшается на 20% и 26,9% соответственно ( $p = 0,0000$ ). Проведение предвакцинальной подготовки, не зависимо от схемы терапии, обеспечивает значимое снижение частоты высева этих возбудителей на 26,1% и 34,1% соответственно, способствует трехкратному приросту облигатной микрофлоры, нормализуя тем самым местный иммунитет.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Хронические воспалительные заболевания носоглотки следует рассматривать как одно из показаний к проведению у детей с рекуррентными респираторными инфекциями иммунопрофилактики «ПКВ13».

2. При проведении иммунопрофилактики «ПКВ13» у детей, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями носоглотки целесообразна предвакцинальная подготовка, путем проведения курса терапии релиз-активным препаратом, или азоксимера бромидом, или альфа-2b-ИНФ.

3. Для повышения эффективности предвакцинальной подготовки целесообразно их дифференцированное назначение с учётом состояния ЛОР-органов, состояния показателей назоцитограмм, sIgA и лизоцима верхних дыхательных путей, состояния слизистой носа и особенностей микробного пейзажа верхних дыхательных путей:

- предвакцинальная подготовка курсовой профилактической терапией релиз-активным препаратом целесообразна у детей, страдающих ХВЗН, при частых острых респираторных инфекциях, а также во время сезонного повышения заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и эпидемией гриппа;
- у детей с ХВЗН при гипертрофии глоточных и/или нёбных миндалин и/или при снижении активности реакций местного иммунитета (sIgA), наиболее эффективна предвакцинальная подготовка иммуномодулирующим препаратом азоксимера бромидом;
- при снижении активности реакций неспецифической защиты верхних дыхательных путей (лизоцим), частых острых заболеваниях бронхолёгочной системы, рецидивах ХВЗ ЛОР-органов у детей, страдающих ХВЗН носоглотки, целесообразна предвакцинальная подготовка рекомбинантным альфа-2b-ИНФ.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербух, В. М. Лечебная тактика при хроническом риносинусите / В. М. Авербух, В. М. Свистушкин // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 648–649.
2. Актуальные вопросы интерферонотерапии вирусных инфекций у детей // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 15. – С. 52–56.
3. Анализ медико-социального состояния семей с очагом респираторного хламидиоза / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, О. В. Парилова и др. // Рос. медицинский журн. – 2015. – № 6. – С. 37–40.
4. Андреева, И. В. Современные подходы к специфической профилактике пневмококковой инфекции: кому, когда, что? / И. В. Андреева, О. У. Стецюк, Р. С. Козлов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 5. – С. 44–57.
5. Арутюнов, А. Г. Место бактериальных лизатов в терапии рецидивирующих бактериальных инфекций / А. Г. Арутюнов, Д. О. Драгунов, А. В. Соколова // РМЖ. – 2014. – № 31. – С. 2176–2182.
6. Богомильский, М. Р. Аденоиды / М. Р. Богомильский // Вестн. оториноларингологии. – 2013. – № 3. – С. 61–64.
7. Богомильский, М. Р. Детская оториноларингология : учебник / М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 624 с.
8. Богомильский, М. Р. Обострения хронического гнойного среднего отита в детском возрасте / М. Р. Богомильский, К. К. Баранов // Вестн. оториноларингологии. – 2015. – № 3. – С. 71–74.
9. Борисенко, Г. Т. Ранняя диагностика ЛОР-заболеваний при респираторной инфекции у детей / Г. Т. Борисенко, В. Т. Киклевич // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 5. – С. 27–32.
10. Булгакова, В. А. Иммуномодуляция в современной терапии респираторных инфекций / В. А. Булгакова // Рос. педиатрический журн. – 2015. – № 3. – С. 45–49.

11. Булгакова, В. А. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: роль противовирусного препарата в профилактике и лечении // В. А. Булгакова // Практическая медицина. – 2015. – № 7 (92). – С. 146–151.
12. Вавилова, В. П. Рациональная ирригационная терапия острых респираторно-вирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины / В. П. Вавилова, А. М. Вавилов, О. А. Вайман // Consilium Medicum. – 2014. – № 3. Педиатрия. – С. 47–51.
13. Вакцинация пациентов с ювенильным идиопатическим артритом против пневмококка: обзор международного опыта / М. А. Солошенко, Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова и др. // Вопр. современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 24–28.
14. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Н. И. Брико и др. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 5. – С. 550–558.
15. Васечкина, Л. И. Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей / Л. И. Васечкина, Е. К. Азарова, А. В. Акинфиев // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С. 35.
16. Вирусные заболевания ЛОР-органов / Г. Д. Тарасова, Г. В. Лавренова, О. А. Куликова и др. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 25–33.
17. Возможности коррекции халитоза при хроническом тонзиллите / С. Карпищенко, Г. Лавренова, О. Малай и др. // Врач. – 2017. – № 2. – С. 50–52.
18. Воспалительные заболевания ЛОР-органов как осложнение ОРВИ и гриппа у детей / Е. Ю. Радциг, Н. В. Ермилова, Л. В. Малыгина и др. // Рос. оториноларингология. – 2013. – № 5 (66). – С. 145–149.
19. Гаращенко, Т. И. Аденоиды у детей и пути профилактики гиперплазии глоточной миндалины / Т. И. Гаращенко, М. В. Гаращенко // Детская оториноларингология. – 2013. – № 4. – С. 73–76.

20. Гизингер, О. Комплексная терапия воспалительных заболеваний ЛОР-органов с использованием препарата Веторон® / О. Гизингер // Врач. – 2015. – № 10. – С. 40–44.
21. Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 3. – С. 6–13.
22. Егорова, О. А. Амоксициллин/клавуланат в педиатрической практике оториноларинголога: актуальные вопросы / О. А. Егорова // Фарматека. – 2015. – № 11 (304). – С. 30–36.
23. Жерносек, В. Ф. Препараты интерферона в практике врача / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбкова, Д. В. Соколов // Лечение и профилактика. – 2016. – № 1 (17). – С. 39–44.
24. Зайцева, О. В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? / О. В. Зайцева // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – № 2. – С. 185–192.
25. Заплатников, А. Л. К проблеме «часто болеющих детей» / А. Л. Заплатников, А. А. Гирина // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – № 4. – С. 215–221.
26. Здравоохранение в России. 2015 : стат. сб. Росстат. – М., 2015. – 174 с.
27. Значение персистенции цитомегаловирусной инфекции в формировании группы часто болеющих детей / И. А. Сотников, Н. Ю. Егорова, Е. А. Вальтц и др. // Детские инфекции. – 2015. – № 4. – С. 13–16.
28. Иванова, О. Н. Наличие бактериальной, грибковой и вирусной инфекции в группе часто болеющих ОРВИ детей / О. Н. Иванова // Якутский медицинский журн. – 2016. – № 1 (53). – С. 62.
29. Иммунореабилитация детей с рекуррентными респираторными заболеваниями / В. В. Краснов, Е. А. Кулова, А. А. Долгушева и др. // Лечение и профилактика. – 2015. – № 1 (13). – С. 52–57.
30. Интерфероновый статус и выбор индукторов интерферонов у часто болеющих детей / М. С. Савенкова, О. В. Караштина, М. Б. Шабат и др. // Детские инфекции. – 2016. – № 2. – С. 45–51.

31. Исаков, В. А. Перспективы терапии респираторных инфекций у часто болеющих пациентов / В. А. Исаков, Д. В. Исаков // Пульмонология. – 2014. – № 4. – С. 118–124.
32. Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Е. А. Шевчик и др. // Лечащий врач. – 2014. – № 2. – С. 76.
33. Караулов, А. В. Возможности контроля респираторных инфекций и современные концепции иммуномодуляции / А. В. Караулов // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 48. – С. 18–23.
34. Караулов, А. В. Какие иммуномодуляторы необходимы часто болеющим детям? От понимания механизмов действия препарата к клинической эффективности / А. В. Караулов // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 119–123.
35. Кареткина, Г. Н. Грипп, ОРВИ: проблемы профилактики и лечения / Г. Н. Кареткина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 4. – С. 11–14.
36. Карпова, Е. П. Возможности профилактики и лечения лимфаденотонзиллярной патологии / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, Е. Е. Вагина // РМЖ. – 2014. – № 25. – С. 1842–1846.
37. Карпова, Е. П. Гипертрофия аденоидных вегетаций и аденоиды : учеб. пособие для врачей / Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов. – М., 2013. – 51 с.
38. Карпова, Е. П. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей / Е. П. Карпова, А. Л. Заплатников, Д. А. Тулупов // Вестн. оториноларингологии. – 2015. – № 5. – С. 80–84.
39. Карпова, Е. П. Использование ингаляционной терапии эфирными маслами в профилактике и комплексном лечении острых риносинуситов у детей / Е. П. Карпова, Е. Е. Вагина // Практика педиатра. – 2015. – № 1. – С. 21–26.

40. Карпычева, И. Е. Возможности оральных пробиотиков в профилактике хронического аденоидита у детей / И. Е. Карпычева, Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 94–100.
41. Качество жизни детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями / Э. С. Акопов, Ю. А. Алексеева, О. В. Андреева и др. // Лечение и профилактика. – 2015. – № 1 (13). – С. 58–62.
42. Климова, И. И. Эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей с хроническим аденоидитом / И. И. Климова, Д. В. Баженов // Вестн. оториноларингологии. – 2014. – № 2. – С. 75–78.
43. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения интерферонов при респираторной вирусной инфекции у детей / И. Н. Захарова, В. В. Малиновская, Н. А. Коровина и др. // Вопр. соврем. педиатрии. – 2011. – № 5. – С. 117–122.
44. Ковтун, О. П. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира / О. П. Ковтун, В. В. Романенко // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – № 13 (1). – С. 18–25.
45. Коленова, И. Е. Альтернативные методы реабилитации часто болеющих детей / И. Е. Коленова // Поликлиника. – 2015. – № 4-3. – С. 58–59.
46. Комбинированная медико-психологическая профилактика острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей с применением топических интерферонов / О. М. Филькина, Л. А. Пыхтина, О. Ю. Кочерова и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 15. – С. 12–16.
47. Кондюрина, Е. Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации / Е. Г. Кондюрина // Практика педиатра. – 2015. – № 1. – С. 13–20.
48. Коррекция местного иммунитета в ЛОР-практике / Н. Л. Кунельская, Г. Н. Изотова, Ю. В. Лучшева и др. // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 40–44.

49. Костинов, М. П. Вакцинация детей с воспалительными заболеваниями ЛОР-органов / М. П. Костинов, А. А. Тарасова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 4 (83). – С. 94–95.
50. Кузьменко, Л. Г. Применение препарата Полиоксидоний в лечении часто болеющих детей / Л. Г. Кузьменко // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 31. – С. 32–41.
51. Лазарев, В. В. Характер дисбиоза носоглотки у часто болеющих детей / В. В. Лазарев, Е. В. Трегуб // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 253.
52. Лекарственные растительные препараты в комплексной терапии воспалительных заболеваний ЛОР-органов // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 20. – С. 14–25.
53. Майоров, Р. В. Сравнение эффективности противовирусных препаратов для лечения вируса Эпштейна-Барра у часто болеющих детей школьного возраста / Р. В. Майоров, С. Д. Гетманов, Е. А. Малышева // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 75, № 2.1. – С. 140–145.
54. Маркова, Т. П. Бактериальные лизаты. Новые препараты / Т. П. Маркова, Л. Г. Ярилина, А. Г. Чувинова // РМЖ. – 2014. – № 24. – С. 1764–1768.
55. Мельникова, И. М. Методы иммунокоррекции при частых повторных респираторных инфекциях в детском возрасте / И. М. Мельникова, Ю. Л. Мизерницкий // Медицинский совет. – 2015. – № 14. – С. 84–89.
56. Место иммуномодуляторов в лечении заболеваний ЛОР-органов / А. И. Крюков, А. Ю. Ивойлов, Ю. В. Лучшева и др. // Медицинский совет. – 2016. № 6. – С. 68–73.
57. Многоликая респираторная инфекция у часто болеющих детей // Фарматека. – 2015. – № 11 (304). – С. 8–11.
58. Никифорова, Г. Н. Алгоритм использования фитопрепаратов в лечении риносинуситов / Г. Н. Никифорова, В.М. Свистушкин // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 650–654.

59. Никифорова, Г. Н. Возможности использования бактериофагов в лечении инфекционных заболеваний ЛОР-органов у детей / Г. Н. Никифорова, Д. М. Пшонкина // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 34–37.
60. Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекций у детей / И. Н. Лупан, О. И. Самарин, А. Ю. Татуревич и др. // Детские инфекции. – 2011. – № 3. – С. 55–58.
61. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
62. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края / И. В. Демко, Е. Е. Корчагин, Н. В. Гордеева и др. // Пульмонология. – 2017. – № 1. – С. 21–28.
63. Опыт лечения пидотимодом часто болеющих детей в условиях поликлиники / М. С. Савенкова, М. П. Савенков, Н. А. Абрамова и др. // Практика педиатра. – 2011. – № 10. – С. 53–58.
64. Опыт применения и оценка безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у детей младше 5 лет / М. В. Федосеенко, Л. С. Намазова-Баранова, М. И. Ивардава и др. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 5. – С. 59–64.
65. Опыт применения иммуномодулятора Полиоксидоний для лечения ОРИ у детей / Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, Л. В. Кузьменко и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 13. – С. 12–21.
66. Основные аспекты вакцинации против пневмококковой инфекции (обзор литературы) / Т. А. Зайцева, О. Е. Троценко, А. П. Бондаренко и др. // Дальневосточный журн. инфекционной патологии. – 2016. – № 30 (30). – С. 61–67.
67. Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста / М. В. Кушнарёва, Т. В. Виноградова, Е. С. Кешишян и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 12–21.

68. Особенности течения ассоциированной вирусно-бактериальной инфекции у детей / Я. С. Осипова, О. Н. Солдатова, Л. В. Буренина и др. // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – № 7–4. – С. 75–77.
69. Острые респираторные инфекции у часто и длительно болеющих детей: лечебная и профилактическая эффективность пидотимода / Ф. С. Харламова, О. В. Кладова, С. Л. Бевза и др. // Consilium Medicum. – 2014. – № 3. Педиатрия. – С. 23–27.
70. Острый риносинусит – современный взгляд на проблему / В. М. Свистушкин, Е. А. Шевчик // РМЖ. – 2014. – № 9. – С. 643–646.
71. Оториноларингология / под ред. В. Т. Пальчуна, А. И. Крюкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 368 с.
72. Оценка медико-социального состояния семей с очагом респираторного хламидиоза / А. Н. Маркина, Т. А. Капустина, Е. В. Белова и др. // Здравоохран. Рос. Федерации. – 2017. – Т. 61, № 1. – С. 46–50.
73. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы / Н. И. Брико, Ю. В. Лобзин, А. А. Баранов и др. // Педиатрическая фармакология. – 2014. – № 11(4). – С. 8–15.
74. Панков, Д. Д. Ингаляционные методы терапии в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей / Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, И. В. Ключникова // Лечащий врач. – 2015. – № 9. – С. 108.
75. Персистирующие инфекции у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов: возможности этиотропной терапии / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, А. А. Вожик и др. // Вестн. оториноларингологии. – 2015. – № 5. – С. 46–50.
76. Полиоксидоний в лечении и профилактике заболеваний ЛОР-органов и органов дыхания / И. В. Евсегнеева, В. Ф. Ликов, Д. В. Кокушков и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 27. – С. 46–52.
77. Полякова, А. С. Антибактериальная терапия острых заболеваний ЛОР-органов у детей, современные позиции / А. С. Полякова, В. К. Таточенко // Фарматека. – 2014. – № 3. – С. 53–58.

78. Попович, В. И. Клинический потенциал полусинтетических пенициллинов при остром бактериальном среднем отите и остром бактериальном тонзиллите у детей в практике ЛОР-врача: фокус на оспамокс и амоксиклав® / В. И. Попович // Здоровье ребенка. – 2015. – № 6 (66). – С. 79–83.

79. Применение Виферона при вакцинации дивакциной против кори и эпидемического паротита часто болеющих детей / И. В. Фридман, С. М. Харит, Т. В. Черняева и др. // Лечение и профилактика. – 2013. – № 4. – С. 13–16.

80. Применение различных схем противовирусной терапии ОРВИ у детей / А. Л. Заплатников, Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Елкина и др. // Детские инфекции. – 2015. – № 3. – С. 34–42.

81. Противовирусная и иммунокорректирующая терапия у часто болеющих детей // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 3. – С. 14–20.

82. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с хронической ЛОР-патологией / С. Н. Бениова, С. В. Таранова, А. Л. Сизоненко и др. // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 32–34.

83. Пухлик, С. М. Новый подход к лечению детей с гипертрофией глоточной миндалины / С. М. Пухлик, Э. Г. Нейверт // Журн. ушных, горловых и носовых болезней. – 2000. – № 2. – С. 37.

84. Ревякина, В. А. Аллергический ринит или аденоидные вегетации/аденоидит. Где истина? / В. А. Ревякина, Т. И. Гарашенко, А. М. Самохват // Рос. аллергологический журн. – 2014. – № 1. – С. 59–63.

85. Резолюция заседания экспертного совета по пневмококковой инфекции и вакцинации в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 1 (92). – С. 47–50.

86. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет. Роль *S. Pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний / Р. С. Козлов, О. И. Кречикова, А. А. Муравьев и др. // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – № 4. – С. 246–260.

87. Респираторные инфекции у детей: результаты реализации региональной программы вакцинопрофилактики / А. Г. Чучалин, Г. Г. Онищенко, В. П. Колосов и др. // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – № 4. – С. 197–202.

88. Респираторные инфекции у часто болеющих детей: новый взгляд на проблему / Е. Р. Мескина, Е. А. Медведева, Е. В. Русанова и др. // Лечение и профилактика. – 2015. – № 4 (16). – С. 47–53.

89. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпromетированных часто и длительно болеющих детей / И. В. Нестерова, С. В. Ковалева, Е. И. Клещенко и др. // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – № 2. – С. 62–67.

90. Рибосомальная иммунопрофилактика острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей / А. Л. Заплатников, А. А. Гирина, Н. А. Коровина и др. // Фарматека. – 2015. – № 1 (294). – С. 36–41.

91. Риноцитограмма часто болеющих детей дошкольного возраста / Е. С. Тимофеева, Е. Б. Романцова, А. Ф. Бабцева и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 256.

92. Роль *Streptococcus pneumoniae* в развитии рецидивирующих средних отитов у детей / Л. Р. Аветисян, В. С. Минасян, Л. С. Титарова и др. // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – № 1. – С. 59–64.

93. Роль вегетативной дистонии в прогнозировании развития хронических заболеваний ЛОР-органов у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. В. Скорляков, В. Ф. Бабиев, С. С. Кещян и др. // Молодой ученый. – 2017. – № 15 (149). – С. 162–164.

94. Романцов, М. Г. Респираторные заболевания у часто болеющих детей : настольный справочник для врача / М. Г. Романцов, И. Ю. Мельникова; под ред. Ф.И. Ершова. – М. : Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 160 с.

95. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 190 с.

96. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: медико-психологическое сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению / М. Г. Романцов // Вестн. науки и образования. – 2016. – № 8 (20). – С. 74–80.

97. Рябова, М. А. Современные подходы к лечению и профилактике острых респираторных инфекций / М. А. Рябова // Consilium Medicum. – 2016. – № 1. Педиатрия. – С. 60–64.

98. Рябова, М. А. Хронический аденоидит: новый взгляд на старую проблему / М. А. Рябова, О. М. Колесникова // Consilium Medicum. – 2015. – № 4. Педиатрия. – С. 22–25.

99. Рязанцев, С. В. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов / С. В. Рязанцев, О. И. Коноплев, К. И. Сапова // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 23. – С. 1387–1390.

100. Савенкова, М. С. Обоснованный выбор иммуномодулирующих препаратов с противовирусным действием / М. С. Савенкова, М. П. Савенков // Фарматека. – 2015. – № 11 (304). – С. 17–22.

101. Салкина, О. А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей групп риска : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Салкина. – М., 2012. – 24 с.

102. Самсыгина, Г. А. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети» / Г. А. Самсыгина, Е. Н. Выжлова // Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – № 4. – С. 209–215.

103. Самсыгина, Г. А. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей / Г. А. Самсыгина // Детские инфекции. – 2012. – № 11 (3). – С. 52–53.

104. Серотиповая характеристика штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей с острыми средними отитами и синуситами / А. В. Давыдов, Л. П. Титов, Н. Л. Ключко и др. // Здоровоохранение (Минск). – 2016. – № 3. – С. 12–20.

105. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков / Н. А. Маянский, Н. М. Алябьева, А. В. Лазарева и др. // Вестн. РАМН. – 2014. – № 7–8. – С. 38–45.
106. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю. В. Лобзин, С. В. Сидоренко, С. М. Харит и др. // Журн. инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 4. – С. 36–42.
107. Сидоренко, Д. Р. Эпилепсия и синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна у детей младшего возраста – опасный дуэт / Д. Р. Сидоренко, Н. А. Шнайдер, Н. В. Терскова // Практическая медицина. – 2017. – № 1 (102). – С. 153–156.
108. Симованьян, Э. Н. Эффективность комплексного использования инозина Пранобекса и рекомбинантного интерферона-α2 при хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей / Э. Н. Симованьян, В. Б. Денисенко, А. В. Григорян // Детские инфекции. – 2015. – № 4. – С. 31–45.
109. Скепьян, Е. Н. Спектр бактериальных возбудителей воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей на догоспитальном этапе / Е. Н. Скепьян, И. В. Василевский // Медицинские новости. – 2014. – № 4 (235). – С. 45–48.
110. Современные представления о механизме активации иммунного ответа конъюгированными полисахаридными вакцинами / А. В. Колесников, А. В. Козырь, И. Г. Шемякин и др. // Журн. микробиол. – 2015. – № 3. – С. 97–106.
111. Солодовник, А. В. Применение оптического излучения (фототерапии) в лечении заболеваний лимфоузлов у детей (обзор литературы) / А. В. Солодовник // Рос. оториноларингология. – 2017. – № 1 (86). – С. 144–149.
112. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и ЛОР-органов / Л. М. Алимбарова, А. А. Лазаренко, Н. Д. Львов и др. // Клин. лабораторная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 182–188.
113. Структура заболеваемости детей с госпитальной патологией ЛОР-органов по результатам мониторинга детских стационаров Москвы / А. И.

Крюков, А. Ю. Ивойлов, А. Ф. Захарова и др. // Вестн. оториноларингологии. – 2015. – № 4. – С. 65–68.

114. Структура инфицирования и влияние герпес-вирусов и атипичных патогенов на течение хронического аденоидита в группе часто болеющих детей / С. И. Тюркина, В. С. Минасян, М. С. Савенкова и др. // Рос. оториноларингология. – 2015. – № 5. – С. 69–75.

115. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоузлов и аллергией / В. П. Вавилова, О. А. Вайман, О. С. Чернюк и др. // Детская оториноларингология. – 2011. – № 1. – С. 64–68.

116. Тарасова, Г. Д. Аденоиды: причина, следствие или ...? / Г. Д. Тарасова // РМЖ. – 2016. – Т. 24, № 6. – С. 391–394.

117. Таточенко, В. К. Иммунопрофилактика – 2014. Справочник / В. К. Таточенко, Н. А. Озерцовский, А. М. Федоров. – М. : ПедиатрЪ, 2014. – 199 с.

118. Таточенко, В. К. Педиатру на каждый день – 2012. Справочник по диагностике и лечению / В. К. Таточенко. – М. : Боргес, 2012. – 274 с.

119. Тулупов, Д. А. О роли бактериальной микрофлоры в этиологии хронического аденоидита у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // Вопр. соврем. педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 172–175.

120. Тюркина, С. И. Особенности течения хронического аденоидита у часто болеющих детей, инфицированных герпесвирусами и атипичными патогенами / С. И. Тюркина, В. С. Минасян, М. С. Савенкова // Вестн. РГМУ. – 2015. – № 1. – С. 34–37.

121. Усенко, Д. В. Комбинированная терапия воспалительных заболеваний ротоглотки у детей / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 54–57.

122. Участие грибов рода *Candida* в фарингеальной патологии у взрослых и часто болеющих детей / А. П. Бондаренко, О. Е. Троценко, О. Н. Зайкина и др. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 58. – С. 53–58.

123. Фармакоэкономические аспекты вакцинации детей 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной в Российской Федерации / А. В.

Рудакова, А. А. Баранов, Ю. В. Лобзин и др. // *Вопр. соврем. педиатрии.* – 2014. – № 1. – С. 34–41.

124. Федосеенко, М. В. Совершенствование национального календаря профилактических прививок России / М. В. Федосеенко // *Медицинский совет.* – 2015. – № 14. – С. 8–13.

125. Федоскова, Т. Г. Применение иммуномодуляторов в педиатрической практике. Роль в противoinфекционной терапии и обоснование выбора / Т. Г. Федоскова // *Consilium Medicum.* – 2016. – № 1. Педиатрия. – С. 88–91.

126. Феклисова, Л. В. Дисбиотические нарушения слизистых оболочек ротоглотки у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями в различные периоды / Л. В. Феклисова, Е. А. Медведева // *Инфекционные болезни.* – 2016. – № 2. – С. 24–28.

127. Фельдблюм, И. В. Уровень и внутригодовая динамика носительства *S. Pneumoniae* среди разных групп взрослого населения / И. В. Фельдблюм, С. О. Голоднова, В. В. Семериков // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2015. – № 5. – С. 13–16.

128. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник / Р. М. Хаитов. – М. : Гэотар-Медиа, 2013. – С. 209–423.

129. Харит, С. М. Клинические рекомендации оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией «Вакцинопрофилактика часто и длительно болеющих детей» / С. М. Харит, И. В. Фридман. – М., 2016. – 31 с.

130. Харит, С. М. Современные подходы к профилактике пневмококковой инфекции / С. М. Харит, А. Л. Перова // *Медицинский совет.* – 2015. – № 16. – С. 64–67.

131. Харитоновна, Л. А. Принципы этиотропной и патогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций у часто болеющих детей / Л. А. Харитоновна, О. Е. Исрафилова // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* – 2015. – № 5. – С. 143–148.

132. Хлынина, Ю. О. Современные подходы к профилактике и лечению ОРЗ у часто болеющих детей / Ю. О. Хлынина, Л. В. Крамарь // Лекарственный вестн. – 2015. – Т. 9, № 3 (59). – С. 40–45.

133. Храмова, Е. Б. Современная стратегия профилактики пневмококковой инфекции у детей и взрослых / Е. Б. Храмова ; под ред. Ю. Л. Мизерницкого // Пульмонология детского возраста : проблемы и решения. – М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. – С. 215–219.

134. Часто болеющие дети: причины недостаточной эффективности оздоровления и резервы иммунопрофилактики / А. Л. Заплатников, А. Fioschi, А. А. Гирина и др. // РМЖ. – 2015. – Т. 23, № 3. – С. 178–182.

135. Часто и длительно болеющие дети; современные возможности иммунореабилитации : рук-во для врачей / Н. А. Коровина, А. Л. Заплатников, А. В. Чебуркин и др. – М. : Контимед, 2001. – 68 с.

136. Чернышева, О. Е. Метод ирригационно-элиминационной терапии гипертоническими солевыми растворами при лечении риносинуситов у детей / О. Е. Чернышева // Здоровье ребенка. – 2016. – № 2 (70). – С. 120–125.

137. Чувствительность к антимикробным препаратам клинических штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2010-2013 гг. / Р. С. Козлов, М. В. Сухорукова, О. В. Сивая и др. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – № 17, Прил. 2. – С. 31.

138. Чучалин, А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 133–142.

139. Шамшева, О. В. Иммунореабилитация детей с нарушенным состоянием здоровья / О. В. Шамшева, И. В. Полеско // Детские инфекции. – 2016. – № 2. – С. 41–44.

140. Шубин, И. В. Актуальность вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в организованных коллективах военнослужащих / И. В. Шубин // Вестн. современной клин. медицины. – 2017. – Т. 10, № 1. – С. 36–42.

141. Щетинин, С. А. Клинико-микробиологическая эффективность комплексной терапии у часто болеющих детей с хроническим аденоидитом / С. А.

Щетинин, О. А. Гизингер, М. Ю. Коркмазов // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 4. – С. 258.

142. Этиологическая структура возбудителей адено tonsиллитов у детей / Е. М. Покровская, С. В. Халиуллина, К. Р. Халиуллина и др. // Практическая медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 58–63.

143. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, Н. В. Скрипченко и др. // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 2. – С. 72–77.

144. Эффективность пневмококковой вакцины у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции / И. Ф. Довгальук, Т. С. Дрозденко, А. А. Старшинова и др. // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 73–80.

145. A Pneumococcal Carriage Study in Danish Pre-school Children before the Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccination / Z. B. Harboe, H-C. Slotved, H. B. Konradsen et al. // Open Microb. J. – 2012. – Vol. 6. – P. 40–44.

146. Acute necrotizing herpetic tonsillitis: a report of two cases / W. M. Borhan, M. A. Dababo, L. D. Thompson et al. // Head Neck Pathol. – 2015. – Vol. 9 (1). – P. 119–122.

147. Adenoid Reservoir for Pathogenic Biofilm Bacteria / L. Nistico, R. Kreft, A. Gieseke et al. // J. Clin. Microbiol. – 2011. – Vol. 47, N 4. – P. 1411–1420.

148. AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques / M. A. Said, H. L. Johnson, B. A. S. Nonyane et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – e60273.

149. Akikusa, J. D. Clinical correlates of response to pneumococcal immunization / J. D. Akikusa, A. S. Kemp // J. Paediatr. Child. Health. – 2001. – Vol. 37 (4). – P. 382.

150. Aliberti, S. The changing microbiologic epidemiology of community-acquired pneumonia / S. Aliberti, K. S. Kaye // Postgrad. Med. – 2013. – Vol. 125 (6). – P. 31–42.

151. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, Academy of Family Physicians (2012) Treating sinusitis: Don't rush to antibiotics. Choosing Wisely [Electronic resource]. – URL : [http.- // www.choosingwisely.org/uploads/2012/12/treating-sinusitis.pdf](http://www.choosingwisely.org/uploads/2012/12/treating-sinusitis.pdf)
152. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial / J. M. Garbutt, C. Banister, E. Spitznagel et al. // JAMA. – 2012. – Vol. 307 (7). – P. 685–692.
153. Antibiotic-resistant bacteria in respiratory samples of children with severe neurological problems / Alexander Cleator, James Cargill, Clare Halfhide et al. // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1283]
154. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections / B. Glatthaar-Saalmüller, U. Rauchhaus, S. Rode et al. // Phytomedicine. – 2011. – Vol. 19, N 1. – P. 1–7.
155. Association between nasopharyngeal load of *Streptococcus pneumoniae*, viral coinfection, and radiologically confirmed pneumonia in Vietnamese children / H. T. Vu, L. M. Yoshida, M. Suzuki et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 30. – P. 11–18.
156. Bacterial Respiratory Pathogens in Children With Inherited Immune and Airway Disorders: Nasopharyngeal Carriage and Disease Risk / L. M. Verhagen, M. Luesink, A. Warris et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32. – P. 399–404.
157. Bahtar, A. A study of the prevalence of streptococcus pneumoniae serotypes in patients hospitalised for community-acquired pneumonia / A. Bahtar, R. A. Manap, A. Ban // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA2591]
158. Benninger, M. Bacterial interference in upper respiratory tract infections: A systematic review / M. Benninger // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2011. – Vol. 25. – P. 82–88.

159. Bhattacharyya, N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States / N. Bhattacharyya // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2011. – Vol. 120 (7). – P. 423–427.
160. Biochemical, genetic, and serological characterization of two capsule subtypes among *Streptococcus pneumoniae* Serotype 20 strains: discovery of a new pneumococcal serotype / J. Calix, R. Porambo, A. Brady et al. // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287. – P. 27885–27894.
161. Brook, I. Acute sinusitis in children / Brook I. // *Pediatric Clinics of North America.* – 2013. – Vol. 60, N 2. – P. 409–424.
162. Bugin, S. Pediatric Chronic Lower Respiratory Disorders: Microbiological and Immunological Phenotype / S. Bugin // *Pediatric Pulmonology.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1–9.
163. Changes in Hospitalizations for Pneumonia After Universal Vaccination With Pneumococcal Conjugate Vaccines 7/13 Valent and *Haemophilus influenzae* Type b Conjugate Vaccine in a Pediatric Referral Hospital in Uruguay / M. C. Pérez, G. Algorta, F. Chamorro et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33. – P. 753–759.
164. Comparing respiratory virus burden among infants across emergency care and in-patient settings / Adrian Trenholme, Shirley Lawrence, Cameron Grant et al. // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1606]
165. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands / D. Strutton, R. Farkouh, S. Earnshaw et al. // *J. Inf.* – 2012. – Vol. 64. – P. 54–67.
166. Cost-effectiveness of a 10-versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Denmark and Sweden [Electronic resource] / R. M. Klok, R.-M. Lindkvist, M. Ekelund et al. // *Clin. Ther.* – 2013. – URL : <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.006>.
167. Cytokine and chemokine profile in a cohort of children with community acquired pneumonia / Joseph L. Mathew, Sofia Ygberg, Sunit Singhi et al. // *Eur. Resp.*

J. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1608]

168. Dagan, R. P. S. The Efficacy of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Additional Serotypes on Nasopharyngeal Colonization: A Randomized Double-blind Pediatric Trial, 2012 / R. P. S. Dagan, C. Juergens // 8-th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases. – 2012.

169. Decreasing incidence of parapneumonic pleural effusions (PPE) in children / Fotios Kirvassilis, Elpis Hatziagorou, Violetta-Magdalini Darda et al. // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1282]

170. Dennehy, P. H. Effects of vaccine on rotavirus disease in the pediatric population / P. H. Dennehy // Wolters Kluwer Health. – 2012. – Vol. 24, N 1. – P. 76-84.

171. Deogaonkar, R. Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries / R. Deogaonkar, R. Hutubessy, I. Putten // BMC Public Health. – 2012. – N 2. – P. 878.

172. Did the introduction of pneumococcal vaccination in Italy change the BAL positive cultures in children with chronic lung diseases? / Deborah Snijders, Susanna Masiero, Liviana Da Dalt et al. // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA3145]

173. Differential occurrence of *Streptococcus pneumoniae* serotype 11E between asymptomatic carriage and invasive pneumococcal disease isolates reflects a unique model of pathogen microevolution / J. Calix, R. Dagan, S. Pelton et al. // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54. – P. 794–799.

174. Dynamics of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing acute otitis media isolated from children with spontaneous middle-ear drainage over a 12-year period (1999-2010) in a region of northern Spain / M. Alonso, J. M. Marimon, M. Ercibengoa et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (1). – e54333.

175. Effect of 10-valent pneumococcal vaccine on pneumonia among children / E. T. Afonso, R. Minamisava, A. L. Bierrenbach et al. // *Emerg. Infect. Dis. Brazil*. – 2013. – Vol. 19 (4). – P. 589–597.
176. Effect of serotype on focus and mortality of invasive pneumococcal disease: coverage of different vaccines and insight into non-vaccine serotypes / Van A. J. Hoek, N. Andrews, P. A. Waight et al. // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7 (7). – e39150.
177. Eichmann, K. Fred Neufeld and pneumococcal serotypes: foundations for the discovery of the transforming principle / K. Eichmann, R. M. Krause // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2013. – Vol. 70. – P. 2225–2236.
178. Ekelund, M. Impact of vaccination with 10 and 13-valent pneumococcal vaccines on inpatient pneumonia cases in vaccinated children in Sweden / M. Ekelund, A. Berglund, L. Nyman // *8 WSPID*. Capetown: South Africa, 2013.
179. EMA Oct. 2011: European public assessment report (EPAR) for PCV13 (First published in May 2009, last up dated in October 2011). EMA/562289/2011 [Electronic resource]. – URL : <http://www.ema.europa.eu>
180. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serogroup 6 isolates from IPD in children and adults in Germany / Van der M. Linden, N. Winkel, S. Küntze et al. // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – e60848.
181. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists / W. J. Fokkens, V. J. Lund, J. Mullol et al. // *Rhinology*. – 2012. – Vol. 50 (1). – P. 1–12.
182. Esposito, S. Do children's upper respiratory tract infections benefit from probiotics? / S. Esposito, D. Rigante, N. Principi // *BMC Infect. Dis*. – 2014. – Vol. 14. – P. 194.
183. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive pneumococcal disease in Europe, 2010. – Stockholm : ECDC, 2012.
184. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 (EP3OS) / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol et al. // *Rhinology*. – 2012. – Vol. 50, N 23. Suppl. – P. 1–298.

185. Feldman, C. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection. F1000 / C. Feldman, R. Anderson // Prime Rep. –2014. – Vol. 6. – P. 82.
186. Feleszko, W. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff / W. Feleszko, M. Ruszczyński, B. M. Zalewski // Paediatr. Respir. Rev. – 2014. – Vol. 15, N 2. – P. 200–206.
187. Fiocchi, A. Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children / A. Fiocchi // Allergy and Asthma Proceedings. – 2012. – Vol. 33. – P. 197–204.
188. Global burden of childhood pneumonia and diarrhea / C. L. Walker, I. Rudan, L. Liu et al. // Lancet. – 2013. – Vol. 381. – P. 1405–1416.
189. Hanna Dmenska. Pulmonary manifestations of Nijmegen breakage syndrome [NBS] / Hanna Dmenska, Beata Wolska-Kusnierz // Eur. Resp. J. – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA1285]
190. Hao, Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections / Q. Hao, B. R. Dong, T. Wu // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. – Feb 3; 2: CD006895. doi: 10.1002/14651858.CD006895.pub3.
191. Health-related quality of life among children with recurrent respiratory tract infections in Xi'an, China / X. Jiang, L. Sun, B. Wang et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (2). – e56945.
192. Hortal, M. Hospitalized children with pneumonia in Uruguay: Pre and post introduction of 7 and 13-valent pneumococcal conjugated vaccines into the National Immunization Program / M. Hortal // Vaccine. – 2012. – Vol. 30 (33) – P. 4934–4938.
193. Hospitalizations for Pneumonia after a Decade of Pneumococcal Vaccination / R. Griffin, Y. Zhu, M. R. Moore et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 69. – P. 155–163.
194. Impact of 2+1 pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada / P. De Wals, B. Lefebvre, F. Markowski et al. // Vaccine. – 2014. – Vol. 32. – P. 1501–1506.

195. Improved detection of nasopharyngeal cocolonization by multiple pneumococcal serotypes by use of latex agglutination or molecular serotyping by microarray / P. Turner, J. Hinds, C. Turner et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1784–1789.

196. Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults / A. W. Chow, M. S. Benninger, I. Brook et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54 (8). – e72-e112.

197. Innate immune memory: towards a better understanding of host defense mechanisms / J. Quintin, S. C. Cheng, van der J. W. Meer et al. // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1–7.

198. Iqbal, F. R. The role of proton pump inhibitors in adenoid hypertrophy in children / F. R. Iqbal, B. S. Goh, A. Mazita // *Otolaryngol. Head Neck. Surg.* – 2012. – Vol. 147 (2). – P. 329–334.

199. Kainulainen, L. C4 a deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections / L. Kainulainen // *J. Human Immunology.* – 2012. – Vol. 73. – P. 498–501.

200. Kaplan, S. L. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine / S. L. Kaplan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32 (3). – P. 203–207.

201. Kolli, D. Human metapneumovirus antagonism of innate immune responses / D. Kolli, X. Bao, A. Casola // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, N 12. – P. 3551–3571.

202. Leiva, L. E. Recurrent Respiratory Infections, Specific Antibody Deficiencies, and Memory B Cells / L. E. Leiva, H. Monjure, R. U. Sorensen // *J. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 33, N. 1. – P. 57–61.

203. Levy, O. Innate immune memory: implications for development of pediatric immunomodulatory agents and adjuvanted vaccines / O. Levy, M. G. Netea // *Pediatr. Res.* – 2014. – Vol. 75, N 1–2. – P. 184–188.

204. Lin, C.-D. Association of adenoid hyperplasia and bacterial biofilm formation in children with adenoiditis in Taiwan / C.-D. Lin // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 269. – P. 503–511.

205. Mc’Intosh, D. G. Global prevailing and emerging pediatric pneumococcal serotypes / D. G. Mc’Intosh, Reinert, Ralf Rene // *Expert. Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol. 10 (1). – P. 109–129.

206. Metabolomic analysis of infectious parapneumonic effusions reveals biomarkers for management of children with streptococcus pneumoniae pneumonia / Chih-Yung Chiu, Gigin Lin, Mei-Ling Cheng et al. // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [OA4984]

207. Michel, J. P. Promoting Life Course Vaccination / J. P. Michel, P. O. Lang // *Rejuvenation Research.* – 2011. – Vol. 14, N. 1. – P. 75–81.

208. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children hospitalized with respiratory infections in Suzhou, China / Q. Geng, T. Zhang, Y. Lin et al. // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, N 4. – e93752.

209. Molecular characterization of *Staphylococcus aureus* isolated from children with adenoid hypertrophy: Emergence of new spa types t7685 and t7692 / M. Emaneini, S. S. Khoramrooz, M. Taherikalani et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 75 (11). –P. 1446–1449.

210. Moore, C. G. Whitney Use of Pneumococcal Disease Epidemiology to Set Policy and Prevent Disease during 20 Years of the Emerging Infections Program / C. G. Moore // *Emerging Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 21, 9. – P. 1551–1556.

211. Multi-Serotype Pneumococcal Nasopharyngeal Carriage Prevalence in Vaccine Naïve Nepalese Children, Assessed Using Molecular Serotyping / R. Kandasamy, M. Gurung, A. Thapa et al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10. – doi: 10.1371/journal.pone.0114286.

212. Munoz-Almagro, C. Epidemiologic and Clinical Implications of Second-Generation Pneumococcal Conjugate Vaccines / C. Munoz-Almagro // *Current Infectious Disease Reports*. – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 184–190.
213. Nasal carriage of *Streptococcus pneumoniae* among Hungarian children before the wide use of the conjugate vaccine / A. Tóthpál, S. Kardos, K. Nagy et al. // *Acta Microbiologica et Immunologica*. – 2012. – Vol. 59, N 1. – P. 107–118.
214. Nasopharyngeal microbial interactions in the era of pneumococcal conjugate vaccination / E. M. Dunne, H. C. Smith-Vaughan, R. M. Robins-Browne et al. // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31. – P. 2333–2342.
215. Netea, M. G. Trained immunity: a memory for innate host defense / M. G. Netea, J. Quintin, van der J. W. Meer // *Cell. Host. Microbe*. – 2011. – Vol. 9, N 5. – P. 355–361.
216. Olivia, J. A genomics-based approach to assessment of vaccine safety and immunogenicity in children / J. Olivia // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1865–1874.
217. Pilishvili, T. Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal Vaccines / T. Pilishvili, N. M. Benett // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 49 (6S4). – S383-S390.
218. Pitmana, R. J. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales / R. J. Pitmana, L. J. Whiteb, M. Sculphera // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – P. 1208–1224.
219. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective / K. L. Wyres, L. M. Lambertsen, N. J. Croucher et al. // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207 (3). – P. 439–449.
220. Pneumococcal carriage and antibiotic resistance in young children before 13-valent conjugate vaccine / P. C. Wroe, G. M. Lee, J. A. Finkelstein et al. // *Pediatr. Infect. Dis J.* – 2012. – Vol. 31. – P. 249–254.
221. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona / S. Hernandez-Bou, J. J. Garcia-Garcia, A. Gene et al. // *Diag. Microb. and Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 74. – P. 258–262.

222. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2012. – Vol. 87 (14). – P. 129–144.
223. Pneumococcal Serotypes Causing Acute Otitis Media Among Children in Barcelona (1992-2011): Emergence of the Multiresistant Clone ST320 of Serotype 19A / A. Gene, E. D. Amo, M. Inigo et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2013. – Vol. 32. – e128-33.
224. Population snapshot of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in South Africa prior to introduction of pneumococcal conjugate vaccines / K. M. Ndlangisa, M. du Plessis, N. Wolter et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e107666.
225. Pre-vaccination nasopharyngeal pneumococcal carriage in a Nigerian population: epidemiology and population biology / I. Adetifa, M. M. Antonio, C. Okoromah et al. // *PLoS.* – 2012. – Vol. 7. – e30548.
226. Real-life effectiveness data on prevention OF COPD and asthma exacerbations with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) / Miguel Angel Hernandez Mezquita, Alexis Morales Boscam, Vanesa Hidalgo Sierra et al. // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 48, Suppl. 60 : Int. Congress. 3-7 Sept., London. Poster Discussion: Paediatric respiratory infection. – [PA2632]
227. Recurrences in chronic tonsillitis substained by tonsillar biofilm-producing bacteria in children. Relationship with the grade of tonsillar hyperplasy / S. Torretta, L. Drago, P. Marchisio et al. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 77, N 2. – P. 200–204.
228. Recurrent Respiratory Infections in Children / M. Jesenak, M. Ciljakova, Z. Rennerova et al. // *Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention.* Martin-Loeches, ed. In: *Bronchitis.* In Tech, 2011.
229. Reinert, R. R. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: emerging data from invasive pneumococcal disease, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage / R. R. Reinert, B. Taysi // *Педиатрическая фармакология.* – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 8–11.

230. Rerksuppaphol, S. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren / S. Rerksuppaphol, L. Rerksuppaphol // *Pediatr. Int.* – 2012. – Vol. 54 (5). – P. 682–687.
231. Richardson, A. Vaccination in Southeast Asia-Reducing meningitis, sepsis and pneumonia with new and existing vaccines / A. Richardson, D. E. Morris, S. C. Clarke // *Vaccine.* – 2014. – Vol.32. – P. 4119–4123.
232. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review / A. Torres, W. E. Peetermans, G. Viegi et al. // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68, N 11. – P. 1057–1065.
233. Rogier Bodewes. Annual influenza vaccination affects the development of heterosubtypic immunity / Rogier Bodewes // *Vaccine.* – 2012. – P. 453–458.
234. Role of biofilms in chronic inflammatory diseases of the upper airways / L. Calò, G. C. Passali, J. Galli et al. // *Adv. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 72. – P. 93–96.
235. Sadeghi-Shabestari, M. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? / M. Sadeghi-Shabestari, J. Y. Moghaddam, H. Ghaharri // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2011. – Vol. 75, N 4. – P. 589–591.
236. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections / David King, Mitchell Ben, Williams, Christopher P. et al. // *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* – URL : <http://onlinelibrary.wiley.com> (Online). CD006821 DOI: 10.1002/14651 858.CD006821.pub3 (2015-04-20).
237. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations / M. Hackel, C. Lascols, S. Bouchillon et al. // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31. – P. 4881–4887.
238. Serotypes and Genotypes of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil / J. Caierão, P. Hawkins, F. H. Santanna et al. // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 30. – e111129.
239. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study

[Electronic resource] / N. J. Andrews, R. A. Waight, P. Birbidge et al. – URL: [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection). Publ. online: July 18, 2014.

240. Siegrist, C. A. *Vaccin immunology* / C. A. Siegrist ; eds. S. A. Plotkin, W. A. Orenstein, P. A. Offit // *Vaccines*. 6-th ed. – Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012.

241. Singanayagam, A. *Epidemiology of CAP in Europe* / A. Singanayagam, J. D. Chalmers, T. Welte // *Eur. Respir. Monogr.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1–12.

242. Song, J.-H. *Advances in pneumococcal antibiotic resistance* / J.-H. Song // *Expert Review Respiratory Medicine*. – 2013. – Vol. 7, N 5. – P. 491–498.

243. Sun, J. C. *Immunological memory within the innate immune system* / J. C. Sun, S. Ugolini, E. Vivier // *EMBO J.* – 2014. – Vol. 33, N 12. – P. 1295–1303.

244. Taylan, I. *Comparison of the Surface and Core Bacteria in Tonsillar and Adenoid Tissue with Beta-Lactamase Production* / I. Taylan, I. Ozcan, I. Mumcuoglu // *Indian. J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2011. – Vol. 63 (3). – P. 223–228.

245. *The fundamental link between pneumococcal carriage and disease* / B. Simell, K. Auranen, H. Käyhty et al. // *Expert. Rev. Vaccines*. – 2012. – Vol. 11. – P. 841–855.

246. *The relationship between pneumococcal serotypes and antibiotic resistance* / J. H. Song, R. Daganc, K. P. Klugmane et al. // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – P. 2728–2737.

247. Tomczyk, S. *Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged >65 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* / S. Tomczyk, N. M. Bennett // *MMWR Weekly*. – 2014. – Vol. 63 (37). – P. 824–826.

248. *Trends in nasopharyngeal carriage of Streptococcus pneumonia among children attending daycare centers in southern France from 1999 to 2006* / B. Dunai, P. Bruno, H. Carsenti-Dellamonica et al. // *The Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2008. – Vol. 11. – P. 1033–1035.

249. Trends in Otitis Media-related Health Care Utilization in the United States, 2001-2011 / T. Marom, A. Tan, G. S. Wilkinson et al. // *JAMA. Pediatr.* – 2014. – Vol. 168 (1). – P. 68–75.

250. Variations in antibiotic prescribing of acute rhinosinusitis in United States ambulatory settings / S. S. Smith, R. C. Kern, R. K. Chandra et al. // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2013. – Vol. 148 (5). – P. 852–859.

251. Westerink, M. A. J. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination / M. A. J. Westerink, W. Harry. Jr Schroeder // *Aging and Disease.* – 2012. – Vol. 3, N. 1. – P. 50-67.

252. What is the seasonal distribution of community acquired pneumonia over time? A systematic review / K. M. Murdoch, B. Mitra, S. Lambert et al. // *Australas Emerg. Nurs.* – 2014. – Vol. 17 (1). – P. 30–42.

253. Williams, K. Probiotics may prevent upper respiratory tract infections, but should we recommend them? / K. Williams, M. Tang, K. Williams // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2012. – Vol. 48 (10). – P. 942–943.

254. Zautner, A. E. Adenotonsillar disease / A. E. Zautner // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* – 2012. – Vol. 6, N 2. – P. 121–129.

255. Zou, Y. Comparison of risk factors for recurrent respiratory infections between urban and rural preschool children in Yiwu, China / Y. Zou // *World J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 8 (2). – P. 145–150.