

На правах рукописи

Харина Дарья Всеволодовна

**ДВУХЭТАПНАЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С ВОЗВРАТНЫМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

14.02.03 - общественное здоровье и здравоохранение

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет Дружбы народов» и в медико-биологическом университете инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Научные руководители:

Нестерова Ирина Вадимовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры аллергологии и иммунологии ФНМО медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет Дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации;

Каримова Дания Юсуфовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом медико-социальной экспертизы медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Официальные оппоненты:

Маркова Татьяна Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунопатологии и иммунодиагностики Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, –

Мингазова Эльмира Нурисламовна – доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Защита состоится «__» _____ 2019 года в _____ час. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.002 в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет Дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН» по адресу: г.Москва, ул. Миклухо-Макляя, д. 8/2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет Дружбы народов» и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.002

кандидат медицинских наук, доцентН.В. Баткаева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Проблема заболеваемости детей респираторными вирусно-бактериальными инфекциями является одной из наиболее острых в современной педиатрии и клинической иммунологии, что обусловлено, как медицинскими, так и социально-экономическими аспектами (Дерюшева А.В., Львова И.И., 2017; Улыбина Е.В., Груздева О.В 2018). В условиях мегаполиса заболеваемость у ЧДБ детей ранее изучалась, но статистические данные, посвященные этому вопросу, были опубликованы, в основном в 2009-2012 г.г. (Чеботарева Т.А. с соавт.2009, 2011, Терлецкая Р.Н., 2012, Бабкина Л.М.,2012) и несколько устарели, а следовательно, требуют обновления. В последние годы наблюдается абсолютный и относительный рост заболеваемости детей (Ивардава М.И. 2011; Погорелов О.О.2017; Юсупова М.А. 2018), при этом острые респираторные заболевания (ОРЗ), вирусной, бактериальной и вирусно-бактериальной этиологии составляют до 90% от всех заболеваний (Козловский А.А.2018). Эти данные свидетельствуют о неполноценной эффективности существующих в настоящее время методов профилактики, лечения и реабилитации детей.

Одной из основных причин госпитализации детей младшего возраста являются ОРЗ, при этом, именно ОРЗ составляют до 7% от всех причин смерти детей в стационарах (Трушкина А.В. 2015). Показано, что в структуре инфекционных болезней у детей, удельный вес ОРЗ достигает 90% (Таточенко В.К.2008; Богданова А.В. 2018). ОРИ занимают первое место по заболеваемости как среди детей, так и среди взрослых (Колосова Н.Г. с соавт. 2017). В России ежегодно различными респираторными инфекциями болеют более 37 млн человек, а экономические потери превышают 50 млрд руб. в год (Исаков В.А с соавт.2018). У части лиц, страдающих частыми ОРЗ, как детей, так и взрослых, отмечается плохая отвечаемость на стандартные и традиционные методы лечения, которая расценивается как резистентность к проводимой терапии (Караулов А.В. с соавт. 2000; Савенкова М.С. с соавт. 2011; Самсыгина Г.А. 2015; Казумян М.А. с соавт.2018). Частая повторяемость ОРЗ, реинфицирование и суперинфицирование приводит к формированию хронического воспалительного процесса и чаще всего это касается заболеваний органов дыхания (Нестерова И.В. с соавт. 2004, 2018; Самсыгина Г.А. 2012; Погорелова О.О.2017; Юсупова М.А., 2018; Suzan A.2009). Инвалидность детей при болезнях органов дыхания в 94,8% случаев связана с бронхиальной астмой, индуцируемой не только аллергенами, но в большинстве случаев разнообразными вирусами. По мере взросления детей уровень заболеваемости вирус-индуцированной бронхиальной астмой нарастает (Бабкина Л.М.2011). В основе высокой заболеваемости ОРЗ у детей, формировании хронической легочной патологии, в первую очередь лежит загрязненность окружающей среды мегаполиса, которая негативно воздействует на иммунную систему (ИС) ребенка, повреждая механизмы противoinфекционной защиты. Исходя из этого, на современном этапе требуется изучение, как заболеваемости детей, проживающих в мегаполисе, так и возникающих при этом особенностей нарушений ИС (Чеботарева Т.А. с соавт.2009, 2011). Частые ОРИ способствуют снижению функциональной активности ИС, манифестированию процессов дисрегуляции, срыву компенсаторно-адаптивных механизмов, нарушению физического и нервно-психического развития ребёнка, его социальной

дезадаптации, формированию хронической патологии органов дыхания (Нестерова И.В. 2014,2016,2018; Хан М.А. с соавт., 2017; Улыбина Е.В., Груздева О.В. 2018). В настоящее время наблюдается рост числа иммунокомпрометированных пациентов, особенно детей, у которых в связи с неблагоприятно изменившейся экологической средой, под негативным влиянием микросоциальных и биологических факторов возникают нарушения функционирования ИС - вторичные иммунодефициты (Нестерова И.В. и соавт. 2014-2018). Многочисленные авторы отмечают рост числа заболеваний, связанных с количественными и функциональными дефектами ИС, в частности, у ЧДБ детей (Ярцев, М.Н. 2010; Кунельская Н.Л.2015; Терскова Н.В., 2014; Казумян М.А., с соавт.2018).

Для проведения своевременной комплексной реабилитации детей, подверженных частым респираторным инфекциям, необходимо проведение исследования, направленного на выявление групп риска по частым и длительно болеющим ОРИ детей, уточнение характера негативно влияющих микросоциальных и биологических факторов. С другой стороны, распознавание причин частых и длительных инфекционных заболеваний ребенка должно быть направлено на уточнение уровня нарушений работы ИС и способствовать разработке программ адекватной и своевременной иммунореабилитации (Нестерова, И.В. с соавторами 2004, 2014,2018; Самсыгина, Г.А. с соавт. 2012; Сепиашвили Р.И. 2016; Хан М.А. с соавт. 2017; Казумян М.А., с соавт.2018; Улыбина Е.В., Груздева О.В., 2018; Geha R.S., et al.2007; Kulikovskaya, I.E.2013).

Таким образом, актуальной медицинской и социальной проблемой являются часто болеющие острыми респираторными инфекциями (ОРИ) дети и существующая необходимость их своевременной реабилитации. До сих пор не разработаны единые подходы к организации медицинской помощи детям с данной патологией, не определены пути первичной и вторичной профилактики с учетом имеющихся ресурсов здравоохранения в современных условиях, не разработаны методы доступной диагностики и оптимальные модели организации профилактической службы, что в настоящий момент является особенно актуальным.

В связи с вышеизложенным весьма актуальным является проведение ретроспективного исследования, посвященного анализу заболеваемости детей, проживающих в мегаполисе с последующей разработкой подходов, которые позволят осуществить мероприятия для выявления детей из групп риска по частым респираторным инфекциям. Не менее значимым для клинической иммунологии является исследование, направленное на создание методов корректного выявления детей из групп риска по частым ОРЗ с дальнейшим формированием из них групп ЧДБ детей, имеющих сочетанную патологию респираторного тракта и иммунной системы, нуждающихся в проведении адаптированных для них новых методов иммунореабилитации. Решению выше обозначенных проблем и посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы. В литературе отражена значимость диагностики и коррекции нарушений функционирования механизмов противoinфекционной иммунной

защиты у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. При этом подчеркивается, что частые респираторные заболевания у детей обусловлены, в т.ч. наличием повышенной антигенной микробной нагрузки при пребывании ребенка в детском коллективе. Высокая микробная антигенная нагрузка с одной стороны вызывает дебют нарушений в ИС, с другой стороны при продолжающемся воздействии способствует усугублению дефектного функционирования ИС (Нестерова И.В. и соавт.2004; 2014; 2018;). Эти факторы способствуют формированию хронических воспалительных процессов в основных входных воротах инфекции: полость носа, полость рта и глоточные миндалины (Погорелова О.О.2017; Начаров П.В. 2017; Крюков А.И. с соавт.2018; Краснов В. 2018). Многими авторами подчеркивается, что иммунокомпрометированные ЧДБ дети нуждаются в полноценной пролонгированной реабилитации ИС, и это способствует снижению частоты повторных ОРВИ, уменьшению обострений хронических очагов инфекции (Нестерова И.В. с соавт. 2014; 2017;2018;). Подчеркивается важность выявления роли психоэмоционального состояния ребенка в развитии частых респираторных инфекций и учета этого фактора в разработке комплексных программ иммунореабилитации иммунокомпрометированных ЧДБ детей (Лукашевич с соавт. 2015, 2016; Сепиашвили Р.И. 2016; Исаков В.А. с соавт., 2018; Вахова Е.Л. с соавт.2018; Юсупова М. А. 2018; Улыбина Е.В., Груздева О.В.,2018).

В связи с изложенными выше фактами, нами была высказана гипотеза, что применение определенных этапов пролонгированной иммунопрофилактики в амбулаторных условиях, и в последующем в санаторных группах детских дошкольных учреждений, позволит повысить эффективность пролонгированной иммунореабилитации ЧДБ детей и будет способствовать более полному восстановлению состояния здоровья и качества жизни детей.

Цель исследования: Разработать программу двухэтапной иммунореабилитации детей, страдающих возвратными респираторными инфекционными заболеваниями.

Задачи исследования

- Провести ретроспективный анализ заболеваемости по обращаемости детей раннего возраста, проживающих в условиях мегаполиса, и определить среди них долю детей, страдающих возвратными (повторными) респираторными инфекциями.
- Разработать анкету - интервью для родителей детей раннего возраста с повторными респираторными инфекциями с учетом социальных и биологических факторов и на основании анализа значимости отдельных факторов разработать доступный прогностический алгоритм.
- Изучить особенности состояния локальных и системных механизмов функционирования иммунной системы у детей с повторными респираторными инфекциями и, применяя метод дискретно-динамического анализа, установить взаимосвязи между выявленными иммунологическими показателями.
- Разработать, программу двухэтапной иммунореабилитации детей, страдающих повторными респираторными заболеваниями, проводимую на амбулаторном этапе (I этап) и на этапе санаторной группы детского дошкольного учреждения (II этап).
- Оценить клинико-иммунологическую и медико-социальную эффективность созданной двухэтапной программы иммунореабилитации.

Объект исследования: статистические талоны учета заболеваемости детей, анкеты, амбулаторные карты, клетки и гуморальные факторы ИС (тестируются в периферической крови, слюне, носовом секрете), результаты различных диагностических клинико-лабораторных и физикальных исследований.

Предмет исследования: иммунопрофилактика ОРЗ и восстановление здоровья ЧДБ детей в дошкольных организованных коллективах.

Научная новизна

- Проведение ретроспективного исследования в 4 районах мегаполиса (г. Москва), в период с 2011 по 2016 г.г., продемонстрировало, что у детей раннего возраста отмечается высокий уровень частоты встречаемости болезни органов дыхания (2227,3 случая на 1000 обследованных), среди которых заболеваемость респираторными инфекциями достигает 77,0%, при этом дети, страдающие повторными респираторными инфекциями, составляют 25,4%.
- Применение впервые разработанной нами анкеты - интервью, учитывающей биологические, социально-экономические, клинико-лабораторные признаки, для интервьюирования родителей детей раннего возраста и метода дискретно-динамического анализа, позволило с высокой степенью достоверности формировать, как группы риска часто и длительно болеющих детей, так и группы редко болеющих детей.
- Впервые доказана более высокая диагностическая и прогностическая значимость изменения взаимосвязей между отдельными параметрами, характеризующими состояние иммунной системы, что отражает наличие дисрегуляторных процессов в иммунной системе и, патогенетическую значимость этих нарушений у детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями.
- Разработан новый диагностический алгоритм, включающий в том числе исследование основных иммунологических маркеров состояния мукозального и системного иммунитета, с использованием метода дискретно-динамического анализа для уточнения их взаимосвязей, что позволяет проводить раннюю диагностику и прогнозировать возникновение возвратных респираторных заболеваний, а также оценку эффективности профилактических мероприятий в группе детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями.
- Создана новая программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации для детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями, I этап которой – амбулаторный, выполняется на базе детской поликлиники и, последующий, II этап – на базе санаторной группы дошкольного учреждения.
- Впервые продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность разработанной программы двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации для детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями и обоснована медико-социальная значимость созданной программы.

Практическая значимость

- Предложенный метод интервьюирования родителей детей раннего возраста с использованием анкеты-интервью для своевременного выявления детей, угрожаемых по развитию возвратных респираторных инфекций может быть использован в амбулаторной практике врача педиатра и аллерголога – иммунолога.
- Для выявления детей, угрожаемых по развитию возвратных респираторных инфекций, разработан диагностический алгоритм, обоснованный с позиций клинко-иммунологического исследования, включающий в т.ч. проведение иммунодиагностики локального иммунитета слизистых дыхательных путей и системного иммунитета.
- Созданная программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации для детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями, выполненная на базе детской поликлиники – 1 амбулаторный этап и на базе санаторной группы дошкольного учреждения - 2 этап, показала высокую клинко-иммунологическую эффективность, о чем свидетельствует снижение заболеваемости в этих группах на 30% в случаях и на 45,5% в днях.
- Разработанная программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации продемонстрировала высокую социально-экономическую эффективность, выразившуюся в снижении выплат по листам нетрудоспособности по уходу за больными детьми.

Теоретическая значимость

- Установлена высокая заболеваемость ОРВИ детей раннего возраста, проживающих в условиях мегаполиса, убедительно показано, что среди детей, страдающих ОРВИ, возвратные респираторные инфекции встречаются в 25,4% случаев.
- Показана значимость влияния основных предрасполагающих социально - гигиенических и биологических факторов на формирование группы часто и длительно болеющих детей.
- У детей раннего возраста, страдающих возвратными респираторными инфекциями имеются дисрегуляторные процессы в иммунной системе, о чем свидетельствуют выявленные при помощи дискретно-динамического анализа нарушения взаимосвязей функционирования мукозального и системного иммунитета.
- Настоящее клинко-иммунологическое исследование обосновало необходимость проведения пролонгированной (1 год 2 недели) двухэтапной иммунореабилитации с использованием длительной активной санации хронических очагов инфекции, длительной локальной интерферонотерапии, витаминотерапии, физиотерапевтических и общеукрепляющих методов лечения, лечебной физкультуры и закаливания.
- Разработанная программа пролонгированной двухэтапной иммунореабилитации способствовала регрессии дисрегуляторных процессов в иммунной системе и, на этом фоне, значительному снижению частоты возвратных респираторных инфекций с 10-12 эпизодов в год до 3-4 эпизодов год.

- Обоснована медико-социальная значимость созданной программы, о чем свидетельствует ее высокая клинико-иммунологическая и экономическая эффективность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- По данным ретроспективного исследования у детей раннего возраста, проживающих в мегаполисе, наблюдается высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями, при этом 25,4% детей страдает возвратными респираторными инфекциями. Разработанная анкета-интервью для родителей детей раннего возраста и статистическая обработка полученных данных методом дискретно-динамического анализа, позволяют выявлять детей из группы риска по возникновению повторных респираторных инфекций.
- У детей раннего возраста, страдающих возвратными респираторными инфекциями, имеют место клинические признаки нарушений функционирования противоинфекционного, в основном, мукозального иммунитета на фоне преобладания дисрегуляторных процессов в иммунной системе, что подтверждено данными дискретно-динамического анализа.
- Разработанная программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации, направленная на восстановление нормального функционирования иммунной системы, способствует регрессии дисрегуляторных процессов в иммунной системе и, на этом фоне, значительному снижению количества повторных эпизодов респираторных инфекций, улучшению качества жизни пациентов, профилактирует хронизацию заболеваний респираторного тракта, демонстрирует высокую социально-экономическую и медицинскую эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом проведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных, научно обоснованы и изложены в докладах и публикациях.

Апробация результатов проходила на 1 Международной научно-практической конференции «Современная медицина: традиции и инновации» в 2016 году в г. Севастополь; На научно-практической конференции «Природные методы лечения, диагностики и реабилитации» Москва, 26 - 27 апреля 2018; На 1 Межрегиональной молодежной научной конференции «Достижения и перспективы молодых ученых» Москва, 25 мая 2018 г. На XIII Всероссийская конференция с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске». г. Челябинск, 25 - 31 августа 2018 года.

Внедрение результатов исследования. Для снижения частоты повторных респираторных инфекций у ЧДБ детей раннего возраста, посещающих детские дошкольные учреждения и восстановления иммунной защиты предложена двухэтапная программа пролонгированной комплексной иммунореабилитации на основе разработанного оригинального алгоритма иммунодиагностики и проведения пролонгированной локальной интерферонотерапии.

Разработанная программа двухэтапной иммунореабилитации использовалась на базе ГБУЗ ДГП 94 ДЗМ г. Москвы (1 этап) и дошкольного подразделения ГБОУ г. Москвы «школа 830» (2 этап) у 40 детей, страдающих возвратными респираторными заболеваниями, которая проводилась под контролем иммунологических показателей. Внедрение разработанного метода осуществлено в ГБУЗ ДГП 94 ДЗМ г. Москвы (акт внедрения сентябрь 2016г.), а также полученные результаты исследования используются в учебном процессе (лекционном курсе, на практических занятиях) на кафедре общественного здоровья и здравоохранения с курсом медико-социальной экспертизы медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. Медико-социальный и экономический эффект выражается в улучшении качества жизни, состояния ИС у детей раннего возраста, сокращении затрат на их лечение в поликлиниках и больницах, сохранении адаптационного потенциала организма детей раннего возраста.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно проведено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации. Она самостоятельно осуществляла отбор и рандомизацию пациентов, проводила наблюдение за детьми и осуществляла контроль проводимой профилактики, контроль забора биологического материала для исследования. Автором самостоятельно разработан алгоритм диагностики и прогнозирования частых респираторных заболеваний у детей и представлена схема двухэтапной иммунореабилитации детей раннего возраста в детских организованных коллективах. Диссертант самостоятельно провела обобщение, анализ и статистическую обработку полученных данных, сформулировала научные положения работы, выводы, практические рекомендации, и подготовила материалы для публикаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 206 страницах, включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Список литературы состоит из 405 источников, в том числе 85 иностранных. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 5 рисунками, 1 схемой.

Материалы и методы. Изучена заболеваемость по данным обращаемости 3407 детей в возрасте от 0 до 3 лет, проживающих в 4 районах мегаполиса (г. Москва) в период с 2011 по 2016 г.г. (Табл.1). Было обработано 11357 статистических талонов уточненного (заключительного) диагноза (уч. ф. № 025-2/у). Проанализирован спектр заболеваний у детей посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения, определены гендерные различия заболеваемости, установлена частота встречаемости острых респираторных инфекций, выделены группы детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями. Выявлены социальные и биологические факторы, влияющие на формирование группы часто и длительно болеющих детей (ЧДБ); на основании математического анализа значимости отдельных факторов разработан доступный для врачей поликлиники прогностический алгоритм выделения детей в группу ЧДБ; дана медико-социальная характеристика детей из группы ЧДБ. На основании литературных данных и ретроспективного исследования нами была разработана анкета-интервью, состоящая из 4 разделов: биологический анамнез (28 вопросов), социальный анамнез (31 вопрос), оценка исходного состояния ребенка (заклучения врачей специалистов, педиатра), лабораторные данные. Проведено интервьюирование родителей 500 детей, посещавших детские дошкольные подразделения ГБОУ г. Москвы «школа № 830», в возрасте от 1 года 6 мес. до 3 лет 6 мес. Первые два раздела заполнялись

методом опроса, вторые два - методом выкопировки из амбулаторной карты ребенка (уч. ф. №112/у). По результатам интервьюирования в группу ЧДБ были отнесены 127 (25,4%) детей, из них 68 девочек и 59 мальчиков. Для последующего изучения состояния иммунной системы были отобраны 150 детей с учетом разработанных критериев включения и исключения в клинико-иммунологическое исследование. Из них 100 детей вошли в группу ЧДБ детей, 50 детей были из группы редко болеющих респираторными заболеваниями и составили группу контроля. Для оценки иммунологической напряженности сравниваемых групп детей был применен дискретно-динамический анализ. На основании полученных данных нами была разработана программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации на базе ГБУЗ ДПП 94 ДЗМ г.Москвы (1 этап) и дошкольного подразделения ГБОУ г. Москвы «школа № 830» (2 этап), которая была применена у 40 детей из группы ЧДБ. Для оценки эффективности программы проводилось клинико-иммунологическое исследование до и после иммунореабилитации у ЧДБ детей, а также, в контрольной группе редко болеющих детей. В комплекс иммунологических исследований были включены только те иммунологические показатели, которые не требовали трудоемких лабораторных исследований: методом проточной цитометрии тестировали Т-лимфоциты, В-лимфоциты, методами иммуноферментного анализа определяли уровни иммуноглобулина А слюны, иммуноглобулина А носового секрета, лизоцима слюны. В работе применялись методы классической вариационной статистики; с использованием коэффициентов Пирсона изучалось влияние факторов риска на здоровье детей; сбор анамнестических сведений осуществлялся опросным методом интервью; проведен SWOT-анализ эффективности и реалистичности организации оздоровительных мероприятий среди ЧДБ детей; расчет экономического ущерба основывался на методологии, предложенной Росстатом в 2012 году.

Таблица 1. Общий объем проведенных исследований.

№ П/П	Наименование методики	Число детей	Общее число исследований
1	2	3	4
1	Анализ заболеваемости	3407	11357
2	Оценка физического развития	500	500
3	Определение группы здоровья	500	500
4	Анкетирование родителей	500	500
5	Исследование иммунного статуса (определение секреторных иммуноглобулинов носового секрета и слюны, лизоцима слюны, Т- и В-лимфоцитов крови)	150	950

Все изученные клинико-иммунологические данные были статистически обработаны. При статистической обработке данных различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistic 20». Кроме того, был применен метод дискретно-динамического анализа

для выявления прогностических показателей по риску развития возвратных респираторных инфекционно-воспалительных процессов у детей раннего возраста.

Результаты и их обсуждение.

По нашим данным, болезни органов дыхания составляют 77,0% всех заболеваний у детей от 0 до 3-х лет, из них 25,4% приходится на повторные респираторные инфекции, судя по данным обращаемости (Рисунок 1).

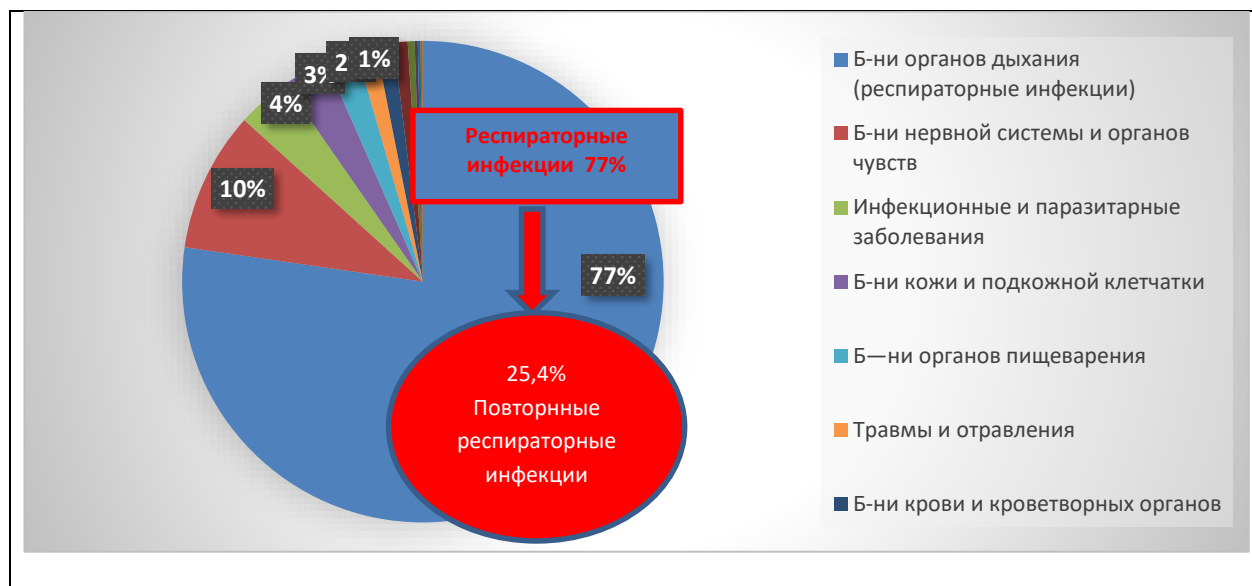


Рис. 1. Заболеваемость детей от в возрасте от 1-го дня жизни до 3 лет в %

Сравнительное изучение заболеваемости по обращаемости организованных детей и неорганизованных в нашем исследовании показало определенные различия. Заболеваемость по обращаемости организованных детей почти в 1,5 раза выше таковой среди неорганизованных детей (соответственно 3677,1 и 2290,0 случая на 1000 обследованных). Отмечается различный уровень заболеваемости организованных и неорганизованных детей в возрастном аспекте. У организованных детей выявлена высокая заболеваемость детей первого и второго годов жизни (соответственно 3909,8 и 4057,9 случаев); у неорганизованных детей заболеваемость наименьшая в возрастной группе до одного года (1665,6 случаев.), наибольшая – на третьем году – 4025,8 случаев. Установлено, что у организованных и неорганизованных детей различны не только общие уровни заболеваемости, но и частота отдельных классов заболеваний.

Первое ранговое место по заболеваемости занимают болезни органов дыхания в обеих сравниваемых группах детей. Однако у организованных контингентов их уровень значительно выше (2906,9 случаев), по сравнению с неорганизованными (1449,6 случаев). Эта закономерность сохраняется и в отношении детей первого и второго годов жизни (соответственно 3048,6 и 1051,1 случаев, 3230,3и 2105,9 случаев). Более частая встречаемость заболеваний органов дыхания у организованных детей свидетельствует о том, что в помещениях находится больше детей, т.е. возможности инфицирования больше, чем у неорганизованных детей и ежедневная инсоляция для обезвреживания воздуха недостаточна для купирования передачи инфекции воздушно-капельным и бытовым путем. Однако с возрастом, к 2-м годам эта разница менее выражена. Дети становятся организованнее, подвижны и прогулки на воздухе с ними проводят чаще, инсоляция помещения продолжительнее, а естественное закаливание их способствует оздоровлению. Острые респираторные заболевания лидируют во всех возрастных группах, которые также имеют отличия у организованных и неорганизованных детей (соответственно 2543,8 и 1270,9

случаев), острые бронхиты (соответственно 96,6 и 39,2 случаев), грипп (соответственно 114,3 и 40,7 случаев). Хронические заболевания – хронический бронхит, бронхиальная астма более распространены среди неорганизованных детей (соответственно 2,4 и 0,9 случаев).

Таким образом, по соотношению заболеваний органов дыхания у организованных и неорганизованных отличий нет, а по абсолютным величинам по частоте встречаемости мы видим существенные различия: ОРВИ в 2 раза чаще встречаются у организованных детей, бронхиты - в 2,5 раза, а грипп, почти в три раза чаще. Иное соотношение мы видим в отношении хронизации бронхолегочной патологии у детей, хотя показатель выражен в низких абсолютных цифрах. У организованных детей хронический воспалительный процесс бронхолегочной системы формируется в 3 раза реже, чем у неорганизованных, что свидетельствует о своевременной реакции медперсонала на первые признаки болезни, принятие мер по изоляции ребенка и его своевременного лечения на стадии острого процесса (рисунок 2).

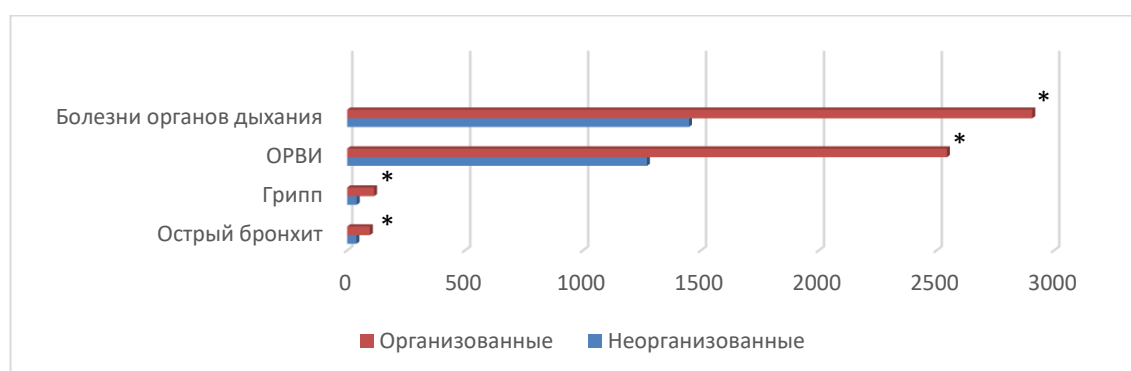


Рис. 2. Заболеваемость респираторными инфекциями организованных и неорганизованных детей раннего возраста (* - $p < 0,05$)

Второе ранговое место, по частоте встречаемости, у организованных детей, занимают болезни органов нервной системы и органов чувств – 294,0 случая. У неорганизованных детей этот показатель несколько ниже – 245,3 случая.

Третье ранговое место занимают болезни кожи и подкожной клетчатки. У организованных детей – 181,5 случаев. Они значительно реже встречаются, чем у неорганизованных детей – 263,8 случаев. Эти различия особенно выражены у детей в возрасте двух и трех лет (соответственно 186,4 и 398,3 случаев, 170,8 и 589,2 случаев). У организованных детей первого года жизни этот показатель выше, чем у детей неорганизованных – 261,6 и 159,7 случаев.

Четвертое ранговое место в заболеваемости организованных детей занимают инфекционные и паразитарные болезни – 142,6 случаев. Они встречаются более чем вдвое чаще, чем у неорганизованных детей (60,2 случая). Организованные дети второго года жизни имеют наибольший показатель заболеваемости – 160,4 случая. Разница в частоте заболеваемости организованных и неорганизованных детей особенно выражена по таким заболеваниям, как ветряная оспа (соответственно 53,9 и 12,2 случая), коревая краснуха – 19,8 и 7,7 случаев, корь – (9,7 и 4,4 случая), скарлатина (11,9 и 3,2 случая). Кишечные инфекции также несколько чаще встречаются у организованных детей (соответственно 38,8 и 25,3 случая).

Пятое ранговое место в заболеваемости организованных детей занимают болезни органов пищеварения – 50,6 случаев; наибольший уровень этой группы заболеваний у детей первого года жизни – 64,4 случая. Неорганизованные дети чаще обращаются по заболеваниям органов пищеварения – 73,9 случаев. У организованных детей несколько чаще встречаются болезни полости рта (соответственно – 30,0 и 21,9 случаев), гастрит (4,5 и 1,4 случаев), но значительно реже грыжи – 6,4 и 43,5 случаев.

У неорганизованных детей чаще, чем у организованных, встречаются болезни крови и кроветворных органов (соответственно 43,9 и 26,2 случая), психические расстройства (соответственно 8,9 и 3,9 случая). В трехлетнем возрасте особенно много травм (соответственно 153,5 и 18,9 случаев).

Таким образом, общий уровень заболеваемости по обращаемости организованных детей значительно выше, чем у неорганизованных детей, хотя первые пять ранговых мест в заболеваемости у обеих сравниваемых групп занимают одни и те же классы (болезни органов дыхания, болезни нервной системы и органов чувств, болезни кожи и подкожной клетчатки, инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов пищеварения), однако, имеются выраженные различия в частоте их у детей, посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения. Последние четко выявляются в уровнях заболеваемости детей различного возраста.

Оценка факторов, влияющих на формирование группы ЧДБ детей проведена при обследовании 500 детей, включенных в группу наблюдения. Группы болеющих детей формировались по результатам анализа “анкеты - интервью” и клинико-лабораторных данных. Для оценки информативности градаций рассчитывался коэффициент информативности Кульбака. Информативность всего признака определялась по сумме коэффициентов информативности его градаций. При этом был составлен прогностический алгоритм комплексной оценки факторов, влияющих на формирование группы ЧДБ детей, что позволяло с 95% вероятностью выявлять детей, относящихся к группам редко болеющих детей и ЧДБ детей. Сумма прогностических коэффициентов в группе редко болеющих составляет диапазон (-13) до (+)13. В группе часто болеющих детей сумма коэффициентов выходит за пределы диапазона (-13) до (+)13 (Таблица 2).

Прогностическая таблица составлена в порядке убывания информативности признаков: вначале идут биологические, затем микро-социальные (таблица 2). Доказана важная роль токсикозов беременных на формирование группы ЧДБ детей, у которых в 77,1% случаев матери перенесли токсикоз первой половины беременности и в 59,8% случаев – во второй половине. Группа ЧДБ детей у матерей, перенесших острое заболевание во время беременности, составляет 87,5%, а у матерей, не имевших острых заболеваний, она равна лишь 34,8%.

Группа часто болеющих в 1,5 раза выше среди детей, матери которых имеют хронические заболевания (соответственно 26,8% и 16,6%). Основной хронической патологией у матерей исследуемой группы детей в 64,7% выявлены заболевания ЛОР-органов: хронический тонзиллит, гайморит, риносинусит, хронический отит.

При проведении корреляционного анализа установлено, что вредные привычки родителей (употребление алкоголя и никотина): употребление алкоголя матерью (**0,3501**), отцом (0,3115) и курение отца (**0,3475**). Возраст матери старше 30 лет (**0,2735**) - заболеваемость родителей провоцирует частоту заболеваний у ребенка: установлена тесная связь (**0,1114**). Комплексная оценка факторов представлена в Таблице 2.

Таблица 2. Прогностическая таблица для комплексной оценки факторов, влияющих на формирование группы ЧДБ детей

№№ П/П	Наименование фактора	Градации факторов	ПК	КИ
1	Наличие острого заболевания у матери во время беременности	Да	4,08	2,16
		Нет	-7,06	3,74
2	Возраст матери	До 30 лет	-1,37	3,20
		Старше 30	4,72	1,12
3	Наличие аллергического диатеза у ребенка	Да	6,40	1,79
		Нет	-1,57	0,44
4	Вид вскармливания	Искусственное	2,59	0,57
		Смешанное	0,89	0,04
		Естественное	-3,21	0,86
5	Токсикоз 1 половине беременности	Да	1,80	0,47
		Нет	-3,30	0,86
6	Наличие аллергических реакций у ребенка на продукты питания и лекарственные средства	Да	5,44	1,08
		Нет	-1,01	0,19
7	Наличие очагов хронической инфекции у матери	Да	3,52	0,70
		Нет	-1,25	0,25
8	Наличие токсикоза 2 половины беременности	Да	2,14	0,49
		Нет	-1,93	0,43
9	Употребление алкоголя матерью	Да	3,68	1,47
		Нет	-3,68	1,47
10	Жилищные условия	Общ.житие	2,43	0,72
		Общ.Квартира	1,96	0,50
		Отд.Квартира	-4,01	0,92
11	Употребление алкоголя отцом	Да	1,33	0,33
		Нет	-4,42	1,01
12	Доход на одного члена семьи	100-75	-1,10	0,18
		74-50	-0,86	0,12
		49-35	2,66	0,29
13	Пребывание на свежем воздухе	1-1,5 часа	-6,20	2,35
		Менее 1 ч	-1,38	0,04
		Только по пути в ясли		
			0,22	0,00

При анализе заболеваемости детей от рождения до трех лет по данным 11357 статистических талонов по учету заболеваемости в период с 2011г. по 2016г. мы установили, что с возрастом и пребыванием их в детском дошкольном учреждении, увеличивается заболеваемость детей в 17 раз. Следовательно, необходимо повысить адаптационный потенциал детей, посещающих дошкольные учреждения, к развитию болезней, путем иммунореабилитации.

При анализе 11 357 талонов по обращаемости детей с уточненным диагнозом (заключительным-уч. ф. № 025-2/у), в процентном соотношении к итогу, нами установлена низкая сопротивляемость к детским инфекциям, особенно у детей, посещающих детские дошкольные учреждения (Таблица 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что болезни органов дыхания, включая острые вирусные респираторные заболевания, встречаются чаще у организованных детей, посещающих детские дошкольные коллективы.

Таблица 3. Структура заболеваемости по обращаемости детей в возрасте от 0 до 3 лет, посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения (в % к итогу)

Дети	Детские инфекции				Болезни органов дыхания			
	1 год	2 года	3 года	Среднее значение	1 год	2 года	3 года	Среднее значение
Неорганизованные	2,8	2,5	2,3	2,6	62,9	66,0	59,0	63,3
Организованные	2,9	4,2	3,7	3,8	77,9	79,4	78,8	79,0

На первом этапе клинического исследования, проведенном в амбулаторно-поликлинических условиях педиатром и узкими специалистами оценивались определенные параметры. Показано, что уровень физического развития детей, оцениваемый по данным антропометрических измерений, у редко болеющих респираторными инфекциями детей (менее 4 раз в год), был гармоничным, у них не было выявлено хронических заболеваний, не было установлено патологических отклонений в лабораторных исследованиях. В то же время у ЧДБ детей, страдающих рекуррентными инфекционными заболеваниями верхних дыхательных путей от 8 до 12 раз в год, чаще отмечалось негармоничное физическое развитие, в основном за счет избытка массы тела. По заключениям врачей – узких специалистов: со стороны ЛОР органов отмечалось наличие хронических тонзиллитов, хронических аденоидитов. Со стороны нервной системы диагностировались неврозы, невротические состояния. Со стороны сердечно-сосудистой системы - функциональные шумы. Со стороны костно-мышечной системы чаще выявлялись нарушения осанки. Изучение показателей периферической крови выявили случаи анемии у этой группы детей, а также повышенные показатели моноцитов и эозинофилов.

При проведении сравнительного анализа состояния иммунной системы у детей из групп часто и редко болеющих были получены достоверные отличия. У часто и длительно болеющих детей выявлено значительно сниженное количество Т-лимфоцитов периферической крови. Иммуноглобулин А слюны и носового секрета был достоверно выше, чем у детей группы редко болеющих У ЧБД значительно ниже показатель Т-лимфоцитов крови - $57,5 \pm 1,3\%$, чем у редко болеющих детей - $65,6 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Показатель секреторного иммуноглобулина А слюны у ЧБД значительно выше, чем у РБД и составляет соответственно $23,2 \pm 3,9$ и $9,5 \pm 3,6$ мг% ($p < 0,05$), секреторный иммуноглобулин А носового секрета также выше у часто болеющих детей (соответственно $28,1 \pm 4,9$ мг% и $18,5 \pm 4,8$ мг%; $p < 0,05$) Не выявлено достоверной разницы в показателях В-лимфоцитов (соответственно $21,0 \pm 0,7\%$ и $20,5 \pm 0,4\%$) и лизоцима слюны ($6,0 \pm 0,9$ против $4,4 \pm 0,3\%$; $p > 0,05$) (Таблица 4).

Таким образом, у часто и длительно болеющих детей выявлено значимое снижение количества Т-лимфоцитов периферической крови и неадекватно низкий уровень лизоцима слюны. При этом уровень иммуноглобулина А слюны и носового секрета был достоверно выше, чем у детей группы редко болеющих.

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей характеризующих системный и мукозальный иммунитет у ЧДБ и редко болеющих детей

Показатели иммунитета	Часто и длительно болеющие дети M±m Me [Q1; Q3]	Редко болеющие дети M±m Me [Q1; Q3]	Достоверность Различий
Т-лимфоциты периферической крови в %	57,5±1,3 56,1 [48,5;65,7]	65,6±0,8 64,3 [55,8;75,4]	p<0,05.
В-лимфоциты периферической крови в %	21,0±0,7 20,2 [17,9;24,2]	20,5±0,4 19,8 [17,4;23,6]	p>0,05
sIgA носового секрета в мг%;	28,1±4,9 27,4 [23,9;32,3]	18,5±4,8 17,5 [15,7;21,3]	p<0,05
sIgA слюны в мг%;	23,2±3,9 22,3 [19,7;26,7]	9,5 ±3,6 8,9 [8,1;10,9]	p<0,05
Лизоцим слюны в %	6,0±0,9 5,9 [5,1; 6,9]	4,4±0,3 4,2 [3,7;5,1]	p>0,05

С целью повышения информативности проводимого исследования был использован метод дискретно-динамического анализа, разработанный группой авторов под руководством академика Р.В. Петрова, (1983). Анализ основан на теории «иммунологических мобилей» Р.В.Петрова: каждый из параметров, характеризующих иммунную систему может существенно варьировать, однако, его изменения компенсируются изменениями других параметров иммунной системы; при этом вся система в целом находится в состоянии динамического равновесия. При возникновении заболевания у данного индивида происходят сдвиги в соотношении параметров или устанавливаются новые связи между исследуемыми параметрами. Данный подход позволяет оценить состояние иммунной системы индивидуально у каждого ребенка и связать состояние иммунной системы с состоянием здоровья ребенка. Для каждого ребенка была составлена таблица базисных и переменных (по отношению к базисному) показателей, характеризующих состояние иммунной системы. При сравнении количества связей выявлено, что у редко болеющих детей имелось 6 связей (3 положительные и 3 отрицательные). При этом было отмечено, что достоверными по t-критерию в этой группе было выявлено 3. В группе часто и длительно болеющих детей выявлено статистически достоверных 12 связей, то есть все выявленные связи были достоверными. Это указывает о значимой иммунологической напряженности в группе ЧДБ детей по сравнению с РБД. Данный вывод основан на использовании критерия согласия Пирсона (критерий хи-квадрат) при уровне значимости 0,05 (таблица 5).

Полученные в результате проведенного исследования данные позволили установить, что частые эпизоды острых респираторных инфекций у детей раннего возраста существуют на фоне дисбаланса основных механизмов системного и локального иммунитета, что свидетельствует о дефектной противоинойфекционной иммунной защите у ЧДБ детей первых трех лет жизни. Эти обстоятельства обуславливают необходимость разработки новых подходов к проведению профилактики заболеваемости повторными острыми респираторными

инфекциями, что особенно важно для детей раннего возраста, пребывающих в организованных детских коллективах.

Т

а
б
л

№	Сочетание базис (вариабельный параметр)	n	t-критерий	Базис	Вариабельный
Группа редко болеющих детей					
1	Т- лимфоциты (лизоцим)	50	3,185	≤ 55	≥ 8
2	Т- лимфоциты (В-лимфоциты)		2,212	≤ 55	≥ 18
3	В-лимфоциты (Т-лимфоциты)		2,567	≥ 18	≤ 55
4	IgA слюны (IgA нос. секрета)		1,231	≥ 26	≤ 27
5	IgA нос. секрета (Т-лимфоциты)		1,146	≤ 27	≤ 69
6	Лизоцим (IgA слюны)		1,078	≥ 8	≥ 26
Группа часто и длительно болеющих детей до иммуннореабилитации					
1	Т- лимфоциты (IgA нос. секрета)	100	3,231	≤ 55	≥ 53
2	Т- лимфоциты (В- лимфоциты)		2,389	≤ 55	≥ 26
3	В- лимфоциты (Т- лимфоциты)		2,639	≤ 69	≤ 55
4	В- лимфоциты (лизоцим)		3,781	≥ 19	≥ 9
5	IgA слюны (В- лимфоциты)		2,398	≥ 18	≥ 26
6	IgA слюны (IgA нос. секрета)		2,412	≥ 18	≤ 45
7	IgA слюны (В- лимфоциты)		2,672	≥ 18	≤ 69
8	IgA нос. секрета (лизоцим)		3,146	≤ 45	≥ 9
9	IgA нос. секрета (Т- лимфоциты)		3,521	≤ 45	≤ 67
10	IgA нос. секрета (лизоцим)		2,412	≤ 45	≤ 67
11	Лизоцим (IgA нос. секрета)		2,912	≥ 9	≥ 9
12	IgA слюны (IgA нос. секрета)		2,612	≥ 18	≥ 53

Принимая во внимание полученные в настоящем исследовании данные нами была разработана программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации для детей раннего возраста, посещающих детские дошкольные учреждения. Первый этап иммунореабилитации - амбулаторно-поликлинический был осуществлен на базе ГБУЗ ДГП 94 ДЗМ г. Москвы. Второй этап – выполнялся на базе дошкольного подразделения ГБОУ «школа № 830» г. Москвы, где была создана специальная санаторная группа. Разработанная программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации была применена у 40 детей раннего возраста из группы часто и длительно болеющих. Группу сравнения - контрольную группу составили редко болеющие дети раннего возраста. На первом этапе иммунореабилитации в течение 2-х недель проводилась санация хронических очагов инфекции и, при необходимости, дополнительное лабораторное обследование. Врачом оториноларингологом санировались очаги инфекции в назофарингиальной зоне, ежедневно проводился первый этап локальной интерферонотерапии - обработка носовых ходов и небных миндалин гелем интерферона $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами. Второй этап пролонгированной иммунореабилитации проводился на базе санаторной группы дошкольного подразделения ГБОУ «школа № 830» специально обученным медицинским персоналом. Длительность второго этапа составляла 12 месяцев, комплекс иммунореабилитационных мероприятий был расписан помесечно, и включал в определенные месяцы применение витамина Д, локальную интерферонотерапию, массаж, лечебную физкультуру, закаливающие процедуры и т.д. (табл.6).

Таблица 6. Двухэтапная программа иммунореабилитации

Первый этап (на базе поликлиники)	Второй этап (на базе санаторной группы ДДУ)
<u>Санация очагов бактериальной и вирусной инфекции.</u> Элиминационная терапия («назальный душ», перемещение по Проетц с использованием антисептических растворов, бактериофагов с учетом микробного пейзажа, орошение полости носа изотоническими растворами морской воды), промывание лакун небных миндалин, смазывание небных миндалин и задней стенки глотки препаратами с вяжущим и антисептическим эффектом.	Сентябрь -Закаливание -обливание ног щадящим методом; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики; Массаж грудной клетки. Локальная интерферонотерапия
<u>Локальная интерферонотерапия.</u> Топическая обработка слизистой оболочки полости носа и ротоглотки препаратом гелем рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ в комбинации с антиоксидантами.	Октябрь -УФО носоглотки; Обработка зева антисептиками; Витамин Д; Дыхательная гимнастика. Локальная интерферонотерапия.
<u>Физиотерапия.</u> Тубус-кварц в полость носа и ротоглотки, гелий-неоновый лазер с длиной волны 0.63 мкм.	Ноябрь -Закаливание; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики. Кислородный коктейль. Локальная интерферонотерапия.
<u>Комплекс дыхательных упражнений.</u> Данный комплекс направлен на формирование носового дыхания, способствующий дренированию лакун небных миндалин.	Декабрь -Закаливание; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики. Локальная интерферонотерапия

Санитарно-просветительная работа с родителями. Обучение правильному ежедневному туалету носа, гигиене полости рта, рекомендации по исключению факторов, влияющих на заболеваемость детей респираторными инфекциями.	Январь -Санация ротоглотки и зева; Закаливание; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики; УФО фракционное на межлопаточную область. Локальная интерферонотерапия.
	Февраль -Закаливание – обливание ног щадящим методом; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики; Массаж грудной клетки. Локальная интерферонотерапия.
	Март -Закаливание; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики; Витамины группы А, Е в возрастной дозировке. Локальная интерферонотерапия.
	Апрель -Закаливание; Витамин Д; ЛФК с элементами дыхательной гимнастики; Кислородный коктейль. Локальная интерферонотерапия.
	Май -Закаливание; Гимнастика на улице.
	Июнь -Закаливание; Гимнастика на улице.
	Июль Гимнастика на улице.
	Август -Воздушные ванны с 5 до 15 мин. при температуре воздуха не ниже + 20°С. Солнечные ванны с 2 мин. по состоянию, увеличивая ежедневно по 1–2 мин. до 15 мин.

Для оценки эффективности разработанной программы двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации проводились контрольные клинко-иммунологические исследования. Различными статистическими методами проведен сравнительный анализ результатов клинко-иммунологического исследования до проведения иммунореабилитационных мероприятий и после проведения двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации – через год и 2 недели после ее окончания.

Проведена оценка эффективности программы двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации методом дискретно-динамического анализа. При сравнении количества связей выявлено, что у редко болеющих детей имелось 6 связей (3 положительные и 3 отрицательные). При этом было отмечено, что достоверными по t-критерию в этой группе было выявлено 3. В группе часто и длительно болеющих детей выявлено статистически достоверных 12 связей, то есть все выявленные связи были достоверными. В группе ЧДБ детей, прошедших иммунореабилитацию, было установлено 10 связей, 6 из которых были статистически достоверны. Полученные данные свидетельствуют о снижении иммунологической напряженности в группе ЧДБ детей после проведения пролонгированной иммунореабилитации, что позволило подтвердить иммунологическую эффективность программы. Установлены важные прогностические маркеры, которые значительно повышают

информативный потенциал – количество формальных связей, количество статистически достоверных связей и их отношение к общему числу установленных связей (табл.7)

Таблица 7. Оценка эффективности программы иммунореабилитации методом дискретно-динамического анализа - прогностические таблицы интервалов взаимосвязей иммунологических параметров ЧДБ детей до и после иммунореабилитации по сравнению с контролем (редко болеющие дети)

№	Сочетание базис (вариабельный параметр)	n	t-критерий	Базис	Вариабельный
Группа редко болеющих детей					
1	Т- лимфоциты (лизозим)	50	3,185	≤ 55	≥ 8
2	Т- лимфоциты (В-лимфоциты)		2,212	≤ 55	≥ 18
3	В-лимфоциты (Т-лимфоциты)		2,567	≥ 18	≤ 55
4	IgA слюны (IgA нос. секрета)		1,231	≥ 26	≤ 27
5	IgA нос. секрета (Т-лимфоциты)		1,146	≤ 27	≤ 69
6	Лизоцим (IgA слюны)		1,078	≥ 8	≥ 26
Группа часто и длительно болеющих детей до иммунореабилитации					
1	Т- лимфоциты (IgA нос. секрета)	100	3,231	≤ 55	≥ 53
2	Т- лимфоциты (В- лимфоциты)		2,389	≤ 55	≥ 26
3	В- лимфоциты (Т- лимфоциты)		2,639	≤ 69	≤ 55
4	В- лимфоциты (Лизоцим)		3,781	≥ 19	≥ 9
5	IgA слюны (В- лимфоциты)		2,398	≥ 18	≥ 26
6	IgA слюны (IgA нос. секрета)		2,412	≥ 18	≤ 45
7	IgA слюны (В- лимфоциты)		2,672	≥ 18	≤ 69
8	IgA нос. секрета (лизоцим)		3,146	≤ 45	≥ 9
9	IgA нос. секрета (Т- лимфоциты)		3,521	≤ 45	≤ 67
10	IgA нос. секрета (лизоцим)		2,412	≤ 45	≤ 67
11	Лизоцим (IgA нос. секрета)		2,912	≥ 9	≥ 9
12	IgA слюны (IgA нос. секрета)		2,612	≥ 18	≥ 53
Группа часто и длительно болеющих детей после иммунореабилитации					
1	Т- лимфоциты (Лизоцим)	40	3,125	≤ 55	≥ 8
2	Т- лимфоциты (В-лимфоциты)		3,087	≤ 55	≥ 18
3	IgA слюны (Т- лимфоциты)		2,715	≥ 0	≤ 67
4	IgA нос. секрета (Лизоцим)		2,735	≥ 2	≥ 8
5	В-лимфоциты (IgАнос. секрета)		2,471	≥ 18	≥ 2
6	Лизоцим (IgА нос. секрета)		3,508	≥ 9	≥ 2
7	IgA слюны (В-лимфоциты)		1,432	≥ 18	≥ 18
8	IgАнос. Секрета (Т- лимфоциты)		1,531	≥ 53	≤ 21
9	Т- лимфоциты (IgA слюны)		1,371	≤ 55	≥ 0

10	IgA слюны (Лизоцим)		1,175	≥ 18	≥ 8
----	----------------------	--	-------	------	-----

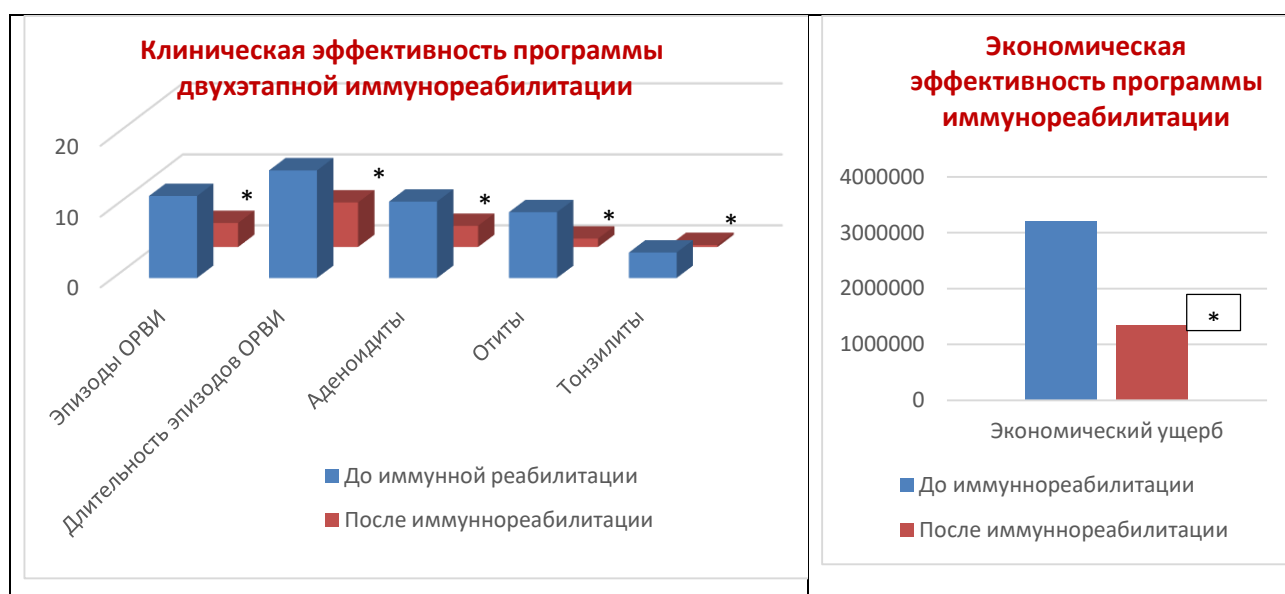
У ЧДБ детей до проведения 2-х этапной пролонгированной иммунореабилитации имело место достоверное снижение количества Т-лимфоцитов периферической крови. Иммуноглобулин А слюны и носового секрета были достоверно выше, чем у детей контрольной группы (редко болеющие дети), однако у ЧДБ детей этого было недостаточно для реализации полноценной локальной иммунной защиты. После завершения программы 2-х этапной иммунореабилитации установлено, что количество Т-лимфоцитов периферической крови у ЧДБ детей достоверно не изменилось, но изменился диапазон их содержания по индивидуальным показателям, величина которых стала приближаться к показателям нормы для данного возраста детей, такие же изменения были характерны и для В лимфоцитов. На фоне проведения иммунореабилитационных мероприятий у ЧДБ детей имело место достоверное уменьшение уровней секреторного IgA, как слюны, так и носового секрета, повышение которых до проведения иммунореабилитации было ассоциировано с частыми эпизодами острых респираторных инфекций. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении напряженности функционирования локального иммунитета, его нормализации на фоне значительного уменьшения негативного влияния массивных микробных воздействий, которые имели место у ЧДБ детей до лечения. При этом на фоне проведения пролонгированной локальной интерферонотерапии и санации хронических очагов инфекции была достигнута полноценная локальная иммунная защита слизистых ротоглотки и носовых ходов у ЧДБ детей. Нормализация активности локального иммунитета после проведения реабилитационной программы, определялось также по значимому повышению центральных тенденций величин соответствующих исследуемых показателей – лизоцим слюны. Нормализация состояния локальной иммунной защиты после проведения двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации произошла на фоне параллельной регрессии воспалительных очагов хронической инфекции и значительном уменьшении количества эпизодов ОРЗ в течение года. (табл.8).

Таблица 8. Характеристика состояния иммунной системы у часто и длительно болеющих детей до и после проведения двухэтапной пролонгированной программы иммунореабилитации

Иммунологические показатели	Часто и длительно болеющие дети до иммунореабилитации M±m Me [Q1; Q3]	Часто и длительно болеющие дети после иммунореабилитации M±m Me [Q1; Q3]
Т-лимфоциты %	57,5±1,3 56,4 [48,5;65,7]	54,7±0,6 53,2 [46,5;62,9]
В-Лимфоциты %	21,0±0,7 20,9 [17,9;24,2]	19,8±0,6 18,4 [16,8;22,8]
ИГА слюны (мг %)	28,1±4,9 27,6 [23,9;32,3]	5,7±1,7* 5,6 [4,8;6,6]
ИГА носового секрета (мг %)	23,2±3,9 22,2 [19,7;26,7]	4,6±2,9* 4,1 [3,9;5,3]
Лизоцим слюны (%)	6,0±0,9 5,8 [5,1;6,9]	9,3±1,1* 8,9 [7,9;10,7]

* - достоверность различий $p < 0,05$

О клинической эффективности оздоровительных мероприятий судили по уровню заболеваемости по обращаемости до, во время и после проведения иммунореабилитационных мероприятий. В группе часто и длительно болеющих детей произошло достоверное снижение заболеваемости ОРВИ в 2,8 раза ($p < 0,05$), т.е. частота острых инфекционных эпизодов сократилась, на 30,0%, при этом значительно уменьшилась и длительность острых эпизодов респираторных инфекций, которая сократилась в днях на 45,5%, т.е. в 1,87 раза ($p < 0,05$). Кроме того, значительно снизилось количество ОРВИ с 10-12 раз до 3 раз в год. Сократилось число бактериальных осложнений, увеличилась длительность ремиссии хронических заболеваний, повысилось качество жизни пациентов. Экономическая эффективность выразилась в снижении общего ущерба на 1338038,32 рубля (рисунок 3).



* - достоверность различий $p < 0,05$

Рисунок 3. Клиническая и экономическая эффективность программы двухэтапной иммунореабилитации

Таким образом, у детей раннего возраста, страдающих возвратными респираторными инфекциями посредством дискретно-динамического анализа установлена повышенная иммунологическая напряженность, что позволяет использовать полученные результаты в риск – ориентированном прогнозировании заболеваемости ОРВИ. Разработанная программа двухэтапной пролонгированной иммунореабилитации с использованием длительной активной санации хронических очагов инфекции, длительной локальной интерферонотерапии, витаминотерапии, физиотерапевтических и общеукрепляющих методов лечения, лечебной физкультуры и закаливания, способствовала снижению иммунологической напряженности и, на этом фоне, значительному снижению в 3,5 раза частоты эпизодов острых респираторных инфекций. Кроме того, иммунореабилитационные мероприятия способствовали улучшению качества жизни пациентов, профилактике возникновения хронических заболеваний респираторного тракта, и продемонстрировали высокую социально-экономическую и медицинскую эффективность.

Выводы

- По данным ретроспективного анализа выявлено, что наибольший вес в структуре заболеваемости детей раннего возраста, проживающих в условиях мегаполиса, занимают острые инфекционные заболевания дыхательных путей, которые составляют 77,0%. При этом чаще болеют дети, посещающие детские дошкольные учреждения в возрасте от года до двух лет, а дети с повторными респираторными инфекциями составляют 25,4%.
- Разработана анкета-интервью, которая в сочетании с методом дискретно-динамического анализа позволила создать прогностический алгоритм и выявить с высокой степенью достоверности детей из группы риска по развитию повторных респираторных инфекций.
- При исследовании основных иммунологических маркеров мукозального и системного иммунитета выявлены преобладающие изменения мукозального иммунитета. При помощи метода дискретно-динамического анализа, уточнены нарушения между базисными и переменными параметрами, что свидетельствовало о наличии дисрегуляторных процессов в иммунной системе часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей.
- Показано, что у часто и длительно болеющих детей клинические признаки нарушений функционирования иммунной системы ассоциированы с дисрегуляторными процессами в иммунной системе. В связи этим ЧДБ детям раннего возраста, посещающим дошкольные учреждения, необходимо проведение ранней иммунореабилитации.
- Создана новая программа двухэтапной иммунореабилитации для детей, страдающих повторными респираторными инфекциями: I этап – амбулаторно-поликлинический, II этап – санаторная группа для ЧДБ детей на базе дошкольного учреждения.
- Программа двухэтапной иммунореабилитации демонстрирует позитивный клинико-иммунологический эффект: на фоне регрессии дисрегуляторных процессов в иммунной системе значительно уменьшилось количество эпизодов острых респираторных инфекций, сократилась их длительность, имело место профилактирование возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта.
- Обоснована медико-социальная значимость созданной программы.

общеукрепляющие мероприятия (лечебная физкультура, воздушные ванны, закаливание, физиотерапевтические процедуры, дополнительное питание и т.д.).

Список печатных работ

1. Харина Д. В. Основы диспансерного наблюдения за детьми, посещающими дошкольные учреждения //Сборник статей 1 международной научно-практической конференции «современная медицина: традиции и инновации» -Севастополь: Логос 2016, Том 1. - С.110-112
2. Руселевич М.В., Харина Д.В., Анализ состояния детей первых трех лет жизни// Организация здравоохранения, 2017 – т. 2.- № 1.- С.17-22
3. Пасторова О.С., Руселевич М.В., Харина Д.В.,Роль биологических и микросоциальных факторов в развитии ребенка младшего возраста// организация здравоохранения, 2017. – т. 2.- № 2.- С.18-23
4. **Каримова Д.Ю., Харина Д.В., Каримов Б.Н. Пути оптимизации оздоровительных мероприятий среди часто и длительно болеющих детей в дошкольных учреждениях// Вопросы практической педиатрии, 2018.-т. 13.- № 4.- С.112-118**
5. **Харина Д.В. Новые подходы к формированию групп риска иммунокомпromетированных детей по возвратным респираторными инфекциям с использованием дискретно-динамического анализа// Российский иммунологический журнал, 2018.- т. 12(21).- № 3.- С.471-478**
6. **Нестерова И.В., Харина Д.В., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Локальная интерферонотерапия в иммунореабилитации детей раннего возраста часто и длительно болеющих возвратными респираторными инфекциями // Ж. Вопросы практической педиатрии, 2018.- т. 13(3).- № 3.- с. 66-72**
7. Харина Д.В., Нестерова И.В., Сепиашвили Р.И. Новые подходы к проведению иммунореабилитации детей раннего возраста из группы риска по частым и длительным респираторным инфекциям // Ж. Аллергология и иммунология, 2018.- т.19.- № 1.- С.5-11
8. **Нестерова И.В., Харина Д.В., Двухэтапная иммунореабилитация детей раннего возраста из групп риска по частым и длительным возвратным респираторным инфекционно-воспалительным заболеваниям// Российский иммунологический журнал, 2018.- т.12(21).- № 4.- С.565-571**
9. Харина Д.В. Сравнительная характеристика заболеваемости по обращаемости детей в возрасте от 0 до 3 лет, посещающих и не посещающих детские дошкольные учреждения// Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 11 (часть 1). – С. 80-84
10. Каримова Д.Ю., Харина Д.В. Двухэтапная иммунореабилитация детей, страдающих возвратными респираторными инфекциями// Школа медико-социальной реабилитации. Материалы научно-практической конференции «Природные методы лечения, диагностики и реабилитации», 2018. – С.75-80

Сокращения:

ЧДБ- часто и длительно болеющие дети;
РБД-редко болеющие дети;
ИС-иммунная система;
ИД-иммунодефицит;
ОРИ-острые респираторные инфекции;
ОРЗ-острые респираторные заболевания;
sIgA -секреторный иммуноглобулин А;
ПК-Пирсона коэффициент;
КИ-коэффициент информативности

Аннотация:

Предложены программы интерферонотерапии в сочетании с дифференцированной в зависимости от выявляемых нарушений иммунной системы иммунотерапией для иммунокомпрометированных детей, страдающих возвратными вирусными или вирусно-бактериальными респираторными инфекциями, ассоциированными с рецидивирующими и/или латентными герпесвирусными инфекциями. Выбранная тактика иммунореабилитации детей демонстрирует различные позитивные модулирующие клинико-иммунологические эффекты в группах исследования, направленные на восстановление полноценности реагирования иммунной и интерфероновой систем, что позволяет улучшить состояние здоровья детей и их адаптацию к дошкольно-школьным учреждениям. Проблема реабилитации диспансерной группы часто и длительно болеющих (ЧДБ) детей не теряет своей актуальности и сегодня, несмотря на широкое освещение вопросов, связанных с оптимизацией используемых приемов и методов, которые в большинстве случаев позволяют добиваться позитивных клинических результатов. В то же время среди ЧДБ детей имеются пациенты, не отвечающие на традиционные методы реабилитации и, несмотря на кажущуюся адекватность проводимых лечебных мероприятий, продолжающие болеть респираторными инфекциями (вирусными, бактериальными или вирусно-бактериальными) с высокой степенью частоты. Такие пациенты, как правило, относятся к категории иммунокомпрометированных, при этом частота эпизодов ОРВИ может достигать 15—24 и более в год.

Annotation:

The programs of interferon therapy in combination with immunotherapy differentiated depending on the revealed disorders of the immune system for immunocompromised children suffering from recurrent viral or viral-bacterial respiratory infections associated with recurrent and/or latent herpesvirus infections are proposed. The chosen tactics of immunorehabilitation of children demonstrates various positive modulating clinical and immunological effects in the study groups aimed at restoring the full value of the immune and interferon systems response, which improves the health of children and their adaptation to preschool and school institutions. The problem of rehabilitation of the dispensary group of frequently and long-term ill children does not lose its relevance today, despite the wide coverage of issues related to the optimization of the methods and techniques used, which in most cases allow to achieve positive clinical results. At the same time, there are patients among the children's BCH who do not respond to traditional methods of rehabilitation and, despite the seeming adequacy of the therapeutic measures, continue to suffer from respiratory infections (viral, bacterial or viral-bacterial) with a high degree of frequency. Such

patients are usually classified as immunocompromised, with the frequency of episodes of SARS can reach 15-24 or more per year.