

*И.Н.Гаймоленко, Н.Н.Третьякова, О.А.Тихоненко, А.С.Панченко*

## Факторы риска и механизмы развития частой респираторной заболеваемости у детей

ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ: 672090, Чита, ул. Горького, 39а

*I.N.Gaimolenko, N.N.Tretyakova, O.A.Tikhonenko, A.S.Panchenko*

## Risk factors and mechanisms of high respiratory morbidity in children

### Summary

The aim of the study was to investigate risk factors of high respiratory morbidity in preschool children with frequent respiratory infection episodes. Medical records of 95 children with frequent respiratory infections and of 30 healthy children and questioning of their parents were retrospectively analyzed. The results demonstrated that most significant risk factors of frequent respiratory infection episodes were obstetric and gynecological morbidity of the child's mother, metabolic and dystrophic disorders in children, presence of smokers in the family.

Investigation of local and systemic defensive mechanisms revealed decreased serum immunoglobulin A and INF- $\gamma$  levels and elevated concentrations of IL-4 and TNF- $\alpha$ . Increased concentration of nitrates / nitrites in exhaled breath condensate was also found. A direct correlation was found between concentration of nitric oxide metabolites in exhaled breath condensate and IL-4 level in the serum; an inverse relationship was found between the former parameter and INF- $\gamma$  level in the blood serum.

**Key words:** children, acute respiratory infections, risk factors, cytokines, immunoglobulins.

### Резюме

С целью изучения анамнестических факторов риска у детей дошкольного возраста с частой респираторной заболеваемостью проведены ретроспективный анализ амбулаторных карт, анкетирование родителей. Всего проанализирован анамнез 95 часто болеющих и 30 здоровых детей. Показано, что наиболее значимыми факторами риска развития частой респираторной заболеваемости являются отягощенный акушерский и генеалогический анамнез, обменно-дистрофические нарушения у ребенка, наличие курения в семье.

При исследовании особенностей местных и системных реакций защиты установлено уменьшение количества иммуноглобулина А, увеличение концентрации интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли- $\alpha$  и снижение интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) в сыворотке крови, увеличение концентрации нитратов / нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха. Установлено, что концентрация метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха имеет прямую зависимость с содержанием IL-4 и обратную связь с уровнем INF- $\gamma$  в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** дети, острые респираторные инфекции, факторы риска, цитокины, иммуноглобулины.

Частые респираторные заболевания у детей являются актуальной медицинской и социальной проблемой. По данным литературы, от 15 до 75 % детей относятся к группе часто и длительно болеющих с пиком заболеваемости в раннем и дошкольном детском возрасте [1–7]. С одной стороны, частая респираторная заболеваемость у детей дошкольного возраста обусловлена физиологической незрелостью иммунной системы и является периодом "обучения" иммунокомпетентных клеток с целью формирования адекватных реакций на инфекционные агенты. Однако повторные острые респираторные заболевания нередко приводят к нарушению физического и нервно-психического развития детей и формированию хронических воспалительных очагов инфекции, усугубляют функциональную незрелость иммунитета и в целом наносят серьезный медико-экономический ущерб [8]. На частое развитие заболеваний органов дыхания у детей влияют многие эндогенные и экзогенные факторы [1, 2].

Среди отечественных исследователей распространена точка зрения, что нормальная частота острых респираторных инфекций (ОРИ) в раннем детстве

составляет 3–5 эпизодов в год. Детей, болеющих чаще, принято называть часто болеющими (ЧБД). К этой группе относятся 15–50 % всех детей (в зависимости от возраста, эпидемиологических и социальных условий).

Следует подчеркнуть, что ребенка правомочно отнести к группе ЧБД только в тех случаях, когда повышенная подверженность ОРИ не связана со стойкими врожденными или приобретенными патологическими состояниями. Поэтому одним из важных моментов наблюдения за ЧБД является обследование ребенка с целью исключения ряда заболеваний.

Алгоритм диагностики патологических состояний у часто болеющих детей включает в себя выявление первичных иммунодефицитных состояний (ПИДС), которые встречаются достаточно редко (1 случай на 23 000–100 000 человек). По данным литературы, при обследовании ЧБД в ~1,5 % случаев обнаруживаются главным образом легкие парциальные формы ПИДС (селективная недостаточность иммуноглобулина А (IgA), транзиторная гипогаммаглобулинемия раннего возраста). Основные признаки иммунной недостаточности – тяжелые политопные бактериальные

(реже грибковые или вирусные) инфекции с хроническим или рецидивирующим течением и тенденцией к прогрессированию. Для ПИДС характерны выраженные дефекты иммунной системы (снижение показателей до 20 % от нормы), требующие пожизненной заместительной или иммунореконструктивной терапии.

Еще одной возможной причиной частой респираторной заболеваемости является хроническая патология легких и бронхов. Бронхолегочная дисплазия, муковисцидоз, врожденные пороки развития легких, первичная цилиарная дискинезия, хронический бронхит и бронхоэктатическая болезнь могут быть диагностированы при уточнении анамнеза жизни и заболевания и использовании дополнительных методов обследования.

Необходимо помнить, что одной из возможных причин длительного кашля может быть аспирация инородного тела в трахею или бронхи, а также хроническая микроаспирация пищи при нарушении глотания у детей раннего возраста с неврологической симптоматикой.

Часто к группе ЧБД ошибочно относят детей с респираторной аллергией. Известно, что 20–40 % случаев частых "ринитов" или "бронхитов" у детей раннего возраста являются маской аллергического ринита и / или бронхиальной астмы (БА). Поэтому тщательное собранный аллергологический анамнез, проведение обследования и, при необходимости, пробное лечение позволяют своевременно диагностировать истинную причину "частой заболеваемости".

Таким образом, учитывая высокую распространенность аллергических заболеваний в популяции, актуальным для прогноза и возможной профилактики является выявление значимых факторов риска развития этих состояний у часто и длительно болеющих детей.

Целью исследования явилось изучение анамнестических факторов риска, особенностей местных и системных реакций защиты у детей дошкольного возраста с частой респираторной заболеваемостью.

Были поставлены следующие задачи:

- 1) провести ретроспективный анализ факторов риска частых респираторных заболеваний у детей;
- 2) оценить уровень иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови;
- 3) исследовать механизмы защиты в респираторном тракте по состоянию нитроксидергической системы в сыворотке крови и конденсате выдыхаемого воздуха.

## Материалы и методы

За период 2005–2008 гг. были обследованы 115 детей в возрасте от 4 до 7 лет. Все пациенты на основании критериев, предложенных В.Ю.Альбицким и А.А.Барановым [9], относились к группе часто и длительно болеющих детей.

Критерии включения были следующими:

- дети в возрасте 4–6 лет, посещающие детские дошкольные учреждения г. Читы;

- наличие эпизодов острых респираторных заболеваний  $\geq 5$  в год у детей 4–5 лет и  $\geq 4$  в год у детей старше 5 лет.

Критериями исключения являлись:

- наличие хронических заболеваний бронхолегочной системы;
- тяжелые врожденные, наследственные заболевания различных органов и систем;
- диагноз первичной иммунной недостаточности.

В контрольную группу вошли 30 здоровых детей аналогичного возраста. На момент обследования все дети не имели острых заболеваний или обострений очагов хронической инфекции и посещали детские дошкольные учреждения г. Читы. Исследование соответствовало принципам Хельсинской декларации. Распределение включенных в исследование детей по полу и возрасту представлено в табл. 1.

**Таблица 1**  
**Возрастно-половая характеристика детей**

Пол детей	ЧБД (n = 115)	Здоровые дети (n = 30)
Мальчики, n	56	8
Девочки, n	59	22
Возраст, лет	4,93 ± 0,11	5,21 ± 0,70

На 1-м этапе проводились ретроспективный анализ амбулаторной карты больного и беседа с родителями с заполнением специально разработанной анкеты, включающей данные перинатального анамнеза. Были изучены данные анамнеза 95 ЧБД и 30 здоровых детей. Исследование проведено в условиях детских дошкольных учреждений г. Читы (ДДУ № 33, ДДУ № 49, ДДУ № 68, ДДУ № 9), городской детской поликлиники № 4 г. Читы (главврач – Т.Ф.Борчанинова), городской детской поликлиники № 3 (главврач – к. м. н. О.А.Мичудо) и городской больницы № 2 г. Читы (главврач – С.А.Голобокова).

На 2-м этапе изучено состояние защитно-приспособительных систем организма на основе лабораторных исследований: содержание в крови цитокинов (интерлейкина-4 (IL-4), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерферона- $\gamma$  (INF- $\gamma$ )) и иммуноглобулинов G, A и M (IgG, IgA, IgM) у 55 детей. Кроме того, проводилось исследование метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, NOx) в конденсате выдыхаемого воздуха у 45 детей, в сыворотке крови – у 22 пациентов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программного пакета *Statistica 6.0 (StatSoft)*, программ *Biostat* и *Microsoft Excel 2000* в соответствии с принципами доказательной медицины [10, 11].

Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. При нормальном распределении рядов данных различия между группами выявлялись при помощи критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения вариационного ряда для сравнения групп использовался Т-критерий Манна–Уитни с поправкой Йейтса на непрерывность. Качественные различия в группах

определялись с помощью критерия  $\chi^2$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Ретроспективный анализ анамнестических данных выявил наличие повторных эпизодов острых респираторных заболеваний. В большинстве случаев ОРИ повторялись 4–7 раз в год у 108 (94 %) детей и > 7 раз в год – у 7 (6 %). В группе здоровых детей количество эпизодов ОРИ составило  $\leq 4$  раз в год. Первые эпизоды острых респираторных заболеваний у ЧБД регистрировались в возрасте до 1 года у 29 (25,3 %) обследованных, с максимальной частотой встречались с 1–3 лет – у 77 (67,4 %) детей. У здоровых детей родители отмечали первые случаи ОРИ в возрасте до 1 года в 2 (6,6 %) случаях, в возрасте 1–3 лет – у 24 (80,1 %) и 3 лет – у 4 (13,3 %) детей.

Клиническая картина преобладающей топики респираторных заболеваний в группе ЧБД была следующей: у 79 (83,2 %) детей регистрировались частые респираторные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП). У 12 (12,6 %) пациентов преобладала респираторная патология нижних дыхательных путей (НДП), и у 4 (4,2 %) детей были обнаружены частые сочетанные поражения как верхнего, так и нижнего респираторного тракта (рисунок).

У 63 (66,3 %) детей из группы ЧБД имелась сопутствующая патология. Наиболее часто – у 25 (26,3 %) пациентов в анамнезе присутствовали очаги инфекции в ВДП (синусит, аденоидит, тонзиллит) – вероятно, они являются факторами, поддерживающими воспалительные процессы в ЛОР-органах и снижающими местный иммунитет. Кроме того, были обнаружены: функциональная кардиопатия – у 11 (11,6 %), дискинезия желчевыводящих путей – у 7 (7,4 %) детей. Из 63 детей с сопутствующей патологией в 3 (3,2 %) случаях был поставлен и обоснован диагноз атопического дерматита. Дисметаболическая нефропатия выявлена у 4 (4,2 %) детей, пупочная грыжа – у 3 (3,2 %), респираторный хламидиоз – у 2 (2 %), анемия – у 2 (2 %). На ожирение, нарушение зрения и плоскостопие приходилось по 1 случаю.

Анализ биологических антенатальных, интранатальных, неонатальных и постнатальных факторов риска выявил особенности развития детей, относящихся к группе ЧБД. Сравнительная характеристика

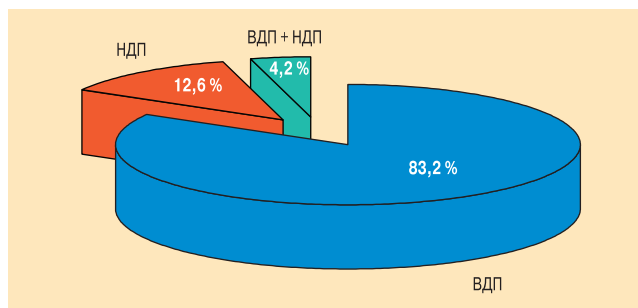


Рисунок. Распределение детей по топике поражения

Таблица 2

### Сравнительная характеристика факторов риска

Анамнестические сведения	ЧБД (n = 95)	Здоровые (n = 30)	p
Неблагоприятный наследственный анамнез, n (%)	55 (57,9)	8 (26,6)	0,04*
Пассивное курение, n (%)	58 (61,1)	12 (40,0)	0,05*
Патология беременности, n (%)	83 (87,4)	19 (63,3)	0,05*
Осложнения при родах, n (%)	37 (38,9)	7 (23,3)	0,18
Патология периода новорожденности, n (%)	77 (81,1)	21 (70,0)	0,31
Грудное вскармливание до 6 мес., n (%)	39 (41,1)	15 (50,0)	0,52
Анемия в раннем детстве, n (%)	26 (27,4)	7 (23,3)	0,85
Рахит, n (%)	15 (15,8)	4 (13,3)	0,97
Дистрофия, n (%)	21 (22,1)	1 (3,3)	0,02*
Дисбактериоз кишечника, n (%)	30 (31,6)	2 (6,6)	0,03*

Примечание: \* – статистически значимые различия между ЧБД и здоровыми с использованием критерия  $\chi^2$ .

ка значимых факторов риска у ЧБД представлена в табл. 2.

Учитывая, что у ЧБД нередко встречаются аллергические заболевания [12–14], особое внимание было уделено изучению аллергологического анамнеза у дошкольников. Проведенный анализ свидетельствует о том, что у 58 (61,1 %) детей из группы ЧБД он был неблагоприятным (табл. 3).

Анамнестические данные свидетельствуют о наличии в раннем детском возрасте аллергических заболеваний (аллергический дерматит, крапивница, поллиноз) у 46 (48,4 %) детей из группы ЧБД и только у 3 (10 %) здоровых дошкольников ( $p = 0,01$ ). Примечательно, что аллергодерматит на 1-м году жизни диагностировался у 43 (45,2 %) ЧБД – чаще, чем в группе здоровых. У большинства обследованных заболевание купировалось к возрасту 3 лет.

Согласно результатам статистического анализа, значимыми факторами риска повышенной восприимчивости к респираторным заболеваниям у дошкольников являются: патологическое течение беременности у матери (гестоз, токсикоз, угроза прерывания, хроническая фетоплацентарная недостаточность) и наличие отягощенного акушерского анамнеза (соматические заболевания матери, инфекционные

Таблица 3

### Структура аллергических заболеваний по данным наследственного и собственного анамнеза

Заболевание	ЧБД (n = 95)	Здоровые (n = 30)	p*
Аллергические заболевания у родственников, n (%)	27 (28,4)	3 (10,0)	0,05
Аллергические заболевания в анамнезе у детей			
Аллергический дерматит, n (%)	43 (45,2)	3 (10,0)	0,01
Крапивница, n (%)	2 (2,1)	–	–
Поллиноз, n (%)	1 (1,0)	–	–

Примечание: \* – различия по критерию  $\chi^2$ .

заболевания во время беременности;  $p = 0,05$ ); наличие отягощенного семейного анамнеза (онкологические, хронические соматические, аутоиммунные заболевания;  $p = 0,04$ ); дистрофия в раннем возрасте ( $p = 0,02$ ); фактор пассивного курения в семье ( $p = 0,05$ ); дисбактериоз кишечника ( $p = 0,03$ ); неблагоприятный наследственный аллергологический анамнез ( $p = 0,05$ ); наличие аллергических заболеваний у ребенка ( $p = 0,01$ ).

С целью изучения показателей адаптивного иммунитета у ЧБД был проведен сравнительный анализ содержания в крови некоторых цитокинов и иммуноглобулинов. Его результаты представлены в табл. 4. Концентрация провоспалительного TNF- $\alpha$  в группе ЧБД была повышена на 62 % ( $p < 0,001$ ), в сравнении с данными здоровых детей. Выявлено увеличение IL-4 в 2,5 раза в группе ЧБД, по сравнению со здоровыми ( $p < 0,001$ ). Содержание провоспалительного цитокина INF- $\gamma$  у ЧБД было на 27 % ниже, чем у здоровых. В группе ЧБД высоким было содержание IL-4, отражающее предрасположенность к аллергическому типу иммунного ответа (Th2), и низким – содержание INF- $\gamma$ , что свидетельствует о сниженной противовирусной защите (иммунный ответ Th1).

Таким образом, у детей, часто переносящих ОРИ, наблюдается выраженная активация иммунной системы, что проявляется значительным повышением концентрации провоспалительного TNF- $\alpha$  и противовоспалительного IL-4 и снижением противовоспалительного INF- $\gamma$  в сыворотке крови.

Был проведен анализ содержания IgA, IgM и IgG в крови. У ЧБД количество IgA в сыворотке крови было на 52 % меньше, чем у здоровых ( $p = 0,05$ ). В группе ЧБД обнаруживалось статистически незначимое снижение уровня IgM на 48 % и IgG на 39 %, в сравнении с контрольной группой, что в целом отражало состояние дисиммуноглобулинемии у данной категории больных – с более выраженным дефицитом IgA (табл. 5).

При исследовании уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови у ЧБД не выявлено существенных отличий от здоровых детей, однако определялась тенденция к их увеличению. Средние показатели содержания нитритов составляли  $15,87 \pm 4,34$  мкмоль / л у ЧБД и  $13,43 \pm 2,06$  мкмоль / л – у здоровых детей, нитратов –  $5,74 \pm 3,41$  мкмоль / л и  $4,14 \pm 2,68$  мкмоль / л соответственно ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что количество метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у ЧБД выше, чем у здоровых детей (табл. 6). Уровень нитри-

**Таблица 4**  
**Сравнительные показатели цитокинового статуса у БД и здоровых детей,  $M \pm SD$**

Показатели	ЧБД (n = 25)	Здоровые (n = 20)	$p^*$
INF- $\alpha$ , пг / мл	$26,57 \pm 13,19$	$33,48 \pm 12,65$	0,05
IL-4, пг / мл	$83,97 \pm 15,65$	$34,33 \pm 12,55$	0,001
TNF- $\alpha$ , пг / мл	$61,61 \pm 15,41$	$38,06 \pm 13,22$	0,001

Примечания: \* – различия между ЧБД и здоровыми по критерию Манна-Уитни.

**Таблица 5**  
**Содержание иммуноглобулинов в крови у ЧБД и здоровых,  $M \pm SD$**

Показатель, г / л	ЧБД (n = 25)	Здоровые (n = 30)	$p$
IgM, г / л	$0,34 \pm 0,57$	$0,66 \pm 0,71$	0,07
IgA, г / л	$0,62 \pm 0,37$	$0,88 \pm 0,65$	0,05*
IgG, г / л	$2,47 \pm 1,59$	$4,09 \pm 3,54$	0,08

Примечания: \* – различия между ЧБД и здоровыми по критерию Манна-Уитни.

**Таблица 6**  
**Сравнительная характеристика метаболитов оксида азота в КВВ у ЧБД,  $M \pm t$**

Показатели	ЧБД (n = 30)	Здоровые (n = 20)	$p^*$
NO $_2^-$ , мкмоль / л	$0,81 \pm 0,21$	$0,64 \pm 0,28$	0,05
NO $_3^-$ , мкмоль / л	$4,01 \pm 1,09$	$2,81 \pm 0,92$	0,04
NOx, мкмоль / л	$4,83 \pm 1,07$	$3,47 \pm 0,92$	0,01

Примечание: \* – различия между здоровыми детьми и ЧБД по критерию Стьюдента.

тов в группе ЧБД был на 21 %, а нитратов – на 30 % выше, по сравнению с показателями здоровых детей. Повышение содержания метаболитов оксида азота у часто болеющих респираторными заболеваниями детей является маркером аллергического воспаления в респираторном тракте. Подтверждением данного факта является положительный коэффициент корреляции ( $r = 0,83$ ;  $p = 0,05$ ) между уровнем нитратов / нитритов в конденсате выдыхаемого воздуха и содержанием в сыворотке крови противовоспалительного цитокина IL-4.

## Обсуждение

Неблагоприятные факторы риска в перинатальном периоде отрицательно влияют на развитие иммунной системы организма ребенка. Анатомо-физиологические особенности респираторного тракта детей дошкольного возраста (мукоцилиарной и сурфактантной системы, строения бронхов), расширение социальных контактов, транзиторные возрастные особенности иммунной системы в условиях частого воздействия микроорганизмов обуславливают высокую восприимчивость к ОРИ. В связи с этим  $> 1/2$  дошкольников переносят повторные острые респираторные заболевания  $\geq 4$  раз в год. Известно, что большинство этих детей имеет благоприятный прогноз в старшем возрасте, однако существует потенциальный риск развития у них БА, хронических заболеваний, нарушения развития. В связи с этим необходимо проводить наблюдение и обследование данной категории дошкольников, чтобы как можно раньше выявлять патогенетические механизмы развития частой заболеваемости и корректировать их.

Известно, что при любом воспалении происходит выработка провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , который стимулирует активацию В-клеток, моноцитов и нейтрофилов. Повторные респираторные заболевания в раннем детском возрасте активируют клоны Т-хелперов 2-го типа (Th2) и угнетают хелперы 1-го типа (Th1) с подавлением супрессорной активности Т-лимфоцитов. Рециди-

вирование заболеваний способствует увеличению продукции IL-4 лимфоцитами, гиперпродукции IgE [12, 15, 16]. На фоне практически ежемесячных ОРВИ снижается выработка INF- $\gamma$ . Известно, что при высоком соотношении IL-4 / INF- $\gamma$  существует риск развития гиперреактивности бронхов и сенсibilизации организма к инфекционным аллергенам [17]. Дефицит гуморального звена иммунитета в виде снижения сывороточного IgA, количество которого коррелирует в сыворотке и секретах, способствует нарушению взаимодействия макрофагов и лимфоцитов при инфекциях в дыхательной системе. В ответ на воспаление происходит активация индуцибельной NO-синтазы эндотелием, лейкоцитами, которыми вырабатывается оксид азота, способствующий вазоконстрикции в очаге воспаления, а также защищающий против ряда вирусов, бактерий, паразитов. Однако существуют данные, свидетельствующие о повышении уровня оксида азота у людей еще задолго до проявлений хронических аллергических заболеваний [17]. Следует подчеркнуть, что повышение содержания метаболитов оксида азота у детей, часто переносящих респираторные заболевания, является маркером аллергического воспаления в респираторном тракте. Таким образом, повышенное содержание метаболитов оксида азота в КВВ у ЧБД, с одной стороны является защитным механизмом, а с другой — служит маркером аллергической направленности местного иммунного ответа.

## Заключение

1. В результате сравнительного наблюдения когорты дошкольников установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития частой респираторной заболеваемости являются патологическое течение беременности, наличие отягощенной наследственности по хроническим заболеваниям, дистрофия в раннем возрасте, дисбактериоз кишечника, пассивное курение, отягощенная родословная и / или собственный аллергологический анамнез.
2. У ЧБД обнаружено уменьшение количества IgA, увеличение концентрации IL-4, TNF- $\alpha$  и снижение уровня INF- $\gamma$  в сыворотке крови.
3. Установлено увеличение концентрации нитратов / нитритов в КВВ у детей дошкольного возраста с рецидивирующими респираторными заболеваниями.
4. Концентрация метаболитов оксида азота в КВВ имеет прямую зависимость от содержания IL-4 и обратную связь — с уровнем INF- $\gamma$  в сыворотке крови, что является маркером аллергического воспаления у ЧБД.

## Литература

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А. Часто болеющие дети. Н. Новгород: НГМА; 2003.

2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: СГМИ, 1986.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1999.
4. Деев И.А., Петровский Ф.И., Огородова Л.М. Гиперреактивность дыхательных путей при БА: основы патогенеза. Бюл. Сиб. мед. 2004; 4: 65–74.
5. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных инфекций у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2003.
6. Зиновьева Н.В., Давыдова Н.В., Щербина А.Ю. и др. Часто болеющие дети: мифы и реальность. Аллергол. и иммунол. в педиатр. 2005; 1 (4): 26–30.
7. Кельмансон И.А. Принципы доказательной педиатрии. СПб.: Фолиант; 2004.
8. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: современные возможности иммунореабилитации. М.: Контимед; 2001.
9. Ляпунов А.В. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры. Педиатрия 2003; 6: 8–12.
10. Макарова З.С., Голубева Л.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей. М.; 2004.
11. Мамчик Н.П., Усачева Л.П. Распространенность респираторных инфекций у школьников. В кн.: Актуальные проблемы инфекционной патологии у детей: Материалы Всероссийской науч. конф. Самара; 2004.
12. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Длительно и часто болеющие дети. Рус. мед. журн. 2002; 10 (3): 125–127.
13. Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Торихоева Р.М. Часто болеющие дети мегаполисов: лечение и профилактика острых респираторных инфекций. Педиатр. фармакол. 2005; 1: 12–17.
14. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика: Науч.-практ. программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка; 2002.
15. Романцев М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия: Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
16. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия 2005; 1: 66–73.
17. Barlett J.C. Management of respiratory tract infection. Philadelphia; 2001. 178–182.

## Информация об авторах

Гаймоленко Инесса Никандровна – д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: (3022) 35-43-24; факс: (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru  
Панченко Александра Сергеевна – к. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом здорового ребенка ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: (3022) 35-43-24; факс: (3022) 32-30-58; e-mail: pochta@medacadem.chita.ru

Третьякова Наталья Николаевна – ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: (3022) 35-43-24; факс: (3022) 32-30-58; e-mail: tikhonenkoolga@mail.ru  
Тихоненко Ольга Александровна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГОУ ВПО "Читинская государственная медицинская академия"; тел.: (3022) 35-43-24; факс: (3022) 32-30-58; e-mail: tikhonenkoolga@mail.ru

Поступила 05.07.10  
© Коллектив авторов, 2011  
УДК 616.2-053.2-02