



# Прогнозирование частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности

КРАВЧЕНКО Л. В., ЛЕВКОВИЧ М. А., БЕРЕЖАНСКАЯ С. Б., АФОНИН А. А., КРУКИЕР И. И., ПУЗИКОВА О. З., ПАНОВА И. В., СОЗАЕВА Д. И., ПОПОВА В. А., МОСКОВКИНА А. В., ДРУККЕР Н. А.

Ростовский государственный медицинский университет Минздрав России, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель** исследования: разработать прогностические критерии частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. **Материалы и методы:** обследовано 73 ребенка первого года жизни с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Всем наблюдавшимся пациентам в возрасте трех месяцев проведено исследование популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлюориметрии по экспрессии мембранных маркеров с учетом результатов на проточном лазерном цитофлюориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ фирмы Immunotech (Франция). Группы наблюдения составили 30 детей (41,1%) с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (4–5 эпизодов в год) на первом году жизни и 43 человека (58,9%) — дети с отсутствием эпизодов ОРИ на первом году жизни (контрольная группа). **Результаты.** Из совокупности изучаемых Т-лимфоцитов были обнаружены статистически значимые для прогноза частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. Выявлено, что у детей с пониженным уровнем CD3+ CD71+ и повышенным уровнем CD3+ CD95+ в сыворотке крови в возрасте 3-х месяцев жизни имели место частые острые респираторные инфекции на первом году жизни.

**Ключевые слова:** новорожденные, цитомегаловирусная инфекция, Т-лимфоциты

## Prediction of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia, survivors of cytomegalovirus infection in the neonatal period

Kravchenko L. V., Levkovich M. A., Berezhanskaya S. B., Afonin A. A., Krukier I. I., Puzikova O. Z., Panova I. V., Sozaeva D. I., Popova V. A., Moskovkina A. V., Drukker N. A.

Rostov State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russian Federation

**Objective:** to develop prognostic criteria for frequent respiratory diseases in the first year of life in children with cerebral ischemia who had a cytomegalovirus infection in the neonatal period. **Research methods:** 73 children of the first year of life with cerebral ischemia, who underwent cytomegalovirus infection in the neonatal period, were deployed. All observed patients at the age of three months underwent a study of the population composition of peripheral blood T-lymphocytes using flow cytometry for the expression of membrane markers, taking into account the results on a Beckman Coulter Epics XL II laser flow cytometer. Typing of lymphocytes was carried out using monoclonal antibodies to differentiation clusters CD3+, CD3+CD69+, CD3+CD71+, CD3+CD95+ from Immunotech (France). The observation groups consisted of 30 children (41.1%) with frequent acute respiratory infections (4–5 episodes per year) in the first year of life and 43 people (58.9%) — children with no acute respiratory infection episodes in the first-year life. **Results.** From the set of studied T-lymphocytes, statistically significant for the prognosis of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia who underwent cytomegalovirus infection in the neonatal period were found: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. It was revealed that in children with a reduced level of CD3+ CD71+ and an increased level of CD3+ CD95+ in blood serum at the age of 3 months, frequent acute respiratory infections occurred in the first year of life.

**Keywords:** newborns, cytomegalovirus infection, T-lymphocytes

**Для цитирования:** Кравченко Л.В., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Афонин А.А., Крукиер И.И., Пузикова О.З., Панова И.В., Созаева Д.И., Попова В.А., Московкина А.В., Друккер Н.А. Прогнозирование частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. *Детские инфекции.* 2023; 22(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-5-9

**For citation:** Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Krukier I.I., Puzikova O.Z., Panova I.V., Sozaeva D.I., Popova V.A., Moskovkina A.V., Drukker N.A. Prediction of frequent acute respiratory infections in the first year of life in children with cerebral ischemia, survivors of cytomegalovirus infection in the neonatal period. *Detskie Infektsii=Children's Infections.* 2023; 22(3):5-9. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-5-9

### Информация об авторах:

Кравченко Лариса Вахтанговна (Kravchenko L.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; larakra@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0036-4926>

Левкович Марина Аркадьевна (Levkovich M.), д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергических и аутоиммунных заболеваний в педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; xlna@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8047-7148>

Бережанская Софья Борисовна (Berezhanskaya S.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; mazyar36@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Афонин Александр Алексеевич (Afonin A.), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; doctorafonin@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1078-8391>

Крукиер Ирина Ивановна (Krukier I.), д.б.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; biochem@rniip.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>

Пузикова Олеся Зиновьевна (Puzikova O.), д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; olerpuzikova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2868-0664>

Панова Ирина Витальевна (Panova I.), д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Ростовский государственный медицинский уни-

верситет; pan\_tol@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5068-7136>

Созаева Диана Измаиловна (Sozaeva D.), д.м.н., научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [D.Sozaeva.rambler.ru](mailto:D.Sozaeva.rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3941-5540>

Попова Виктория Александровна (Popova V), д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела педиатрии, НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [vait49@mail.ru](mailto:vait49@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5329-7336>

Московкина Анжела Владимировна (Moskovkina A.), д.м.н., ведущий научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [moskangel@bk.ru](mailto:moskangel@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3784-2159>

Друккер Нина Александровна (Drukker N.), д.б.н., ведущий научный сотрудник педиатрического отдела НИИ акушерства и педиатрии, Ростовский государственный медицинский университет; [n.drukker@yandex.ru](mailto:n.drukker@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1605-6354>

Одной из наиболее важных проблем в инфекционной патологии у детей на первом году жизни являются частые острые респираторные инфекции. Во многих исследованиях доказано, что развитие частых острых респираторных инфекций вызвано транзиторными, не связанными с наследственными заболеваниями, изменениями в иммунной системе, вызывающими развитие иммунного дефицита [1–5].

Развитие дисбаланса иммунной защиты организма приводит к развитию рецидивирующих респираторных инфекций на первом году жизни у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, перенесших цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ) в периоде новорожденности, что обусловлено иммуносупрессивным воздействием цитомегаловируса [6].

В свою очередь рецидивы респираторных инфекций, способствующие дисбалансу иммунной защиты организма, могут привести к развитию хронического течения болезни. В этой связи необходимо вовремя проанализировать, не является ли причиной частых инфекционных заболеваний ребенка иммунный дефицит [7, 8].

В исследованиях ряда авторов доказано, что для оценки активации лимфоцитов при частых острых респираторных инфекциях целесообразно определять экспрессию лимфоцитами маркеров активации CD69, CD71.

Рецептор CD69 — гликопротеин ранней активации Т- и В-клеток, CD71 — рецептор трансферрина, опосредует включение железа в клетку, регулирует рост клетки, имеется на пролиферирующих клетках, активированных Т- и В-клетках, макрофагах. На основании исследований *in vitro* маркеры Т-лимфоцитов, в зависимости от их экспрессии во времени после активации, были классифицированы как очень ранние (CD69), свидетельствующие о ранней стадии истощения резервов данной популяции клеток при хроническом воспалении и постоянной активации иммунной системы [9, 10]. По мнению ряда авторов, при определении функциональной активности иммунокомпетентных клеток целесообразно также оценивать экспрессию на мембране лимфоцитов поверхностных маркеров поздней активации — апоптоза CD95+ [11, 12].

**Цель** исследования: разработать прогностические критерии частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 73 детей первого года жизни с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Критериями включения являлись: доношенные новорожденные с церебральной ишемией, перенесших цито-

мегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности. Критериями не включения являлись: новорожденные без цитомегаловирусной инфекции, без церебральной ишемии, новорожденные с врожденными пороками развития.

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

В результате проведенного ретроспективного анализа были сформированы 2 группы обследуемых детей:

1 группа — дети с частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ) (4–5 эпизодов в год) на первом году жизни — 30 человек.

2 группа — дети с отсутствием эпизодов ОРИ на первом году жизни — 43 человека.

Контрольную группу составили 15 условно здоровых детей обоего пола без герпесвирусной инфекции и без церебральной ишемии.

Принимая во внимание, что защиту от чужеродных агентов обеспечивает иммунная система, и именно выраженностью иммунных нарушений объясняется склонность ряда детей первого года жизни к частым ОРИ, нами было проведено исследование фенотипа Т-лимфоцитов с учетом их активационного потенциала у всех детей в возрасте 3-х месяцев жизни.

Изучался популяционный состав Т-лимфоцитов периферической крови с помощью проточной цитофлюориметрии по экспрессии мембранных маркеров с учетом результатов на проточном лазерном цитофлюориметре Beckman Coulter Epics XL II. Типирование лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител к кластерам дифференцировки CD3+, CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ фирмы Immuno tech (Франция).

Всем детям на первом месяце жизни проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включавшее использование молекулярно-биологического (ПЦР) метода определения вируса цитомегалии, в качестве материала для исследования служили периферическая кровь и моча. Использовали набор реагентов производства «Амплиценс» (ЦНИИ Эпидемиологии МЗ РФ) и оборудования, включающего многоканальный амплификатор ДНК «Терцик» (производство ДНК-Технология г. Москва) с компьютером и программным обеспечением «Sigmagel» (Швеция). Определение специфических антител классов IgG и IgM в сыворотке крови к цитомегаловирусу (ЦМВ) проводилось непрямым твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск. Диагностика цитомегаловирусной инфекции основывалась на комплексной оценке клинической картины заболевания и результатах лабораторных исследований. Диагноз цитомегаловирусной инфекции ставился при выявлении ДНК цитомегаловируса в крови, в моче и нарастании титров специфических антител класса IgG в сыворотке крови к ЦМВ в динамике в последующие сроки наблюдения; при

**Таблица 1.** Показатели клеточного звена иммунной системы при частых острых респираторных инфекциях у детей в возрасте 3 месяцев с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности  
**Table 1.** Indicators of the cellular component of the immune system during frequent acute respiratory infections in children aged 3 months with cerebral ischemia who had a cytomegalovirus infection in the neonatal period

Показатели	Группы			Статистическая значимость различий (p)
	1 группа Дети с частыми острыми респираторными инфекциями (n = 30)	2 группа Дети с отсутствием эпизодов ОРВИ на первом году жизни (n = 43)	Контрольная группа (n = 15)	
	Медиана	Медиана	Медиана	
CD3 (%)	68,35 (61,65–71,80) • *	68,40 (62,80–72,75) *	80,50(70,20–87,90)	0,2143
CD3+ CD69+ (%)	1,05 (0,60–2,03) *	0,90 (0,60–1,20) *	2,05 (1,28–2,88)	0,2143
CD3+ CD71+ (%)	0,30 (0,12–0,98) *	2,05 (1,08–2,36)	1,85 (1,33–2,34)	0,0104
CD3+ CD95+ (%)	7,0 (2,98–8,80) *	2,95 (1,98–6,33)	2,4 (1,8–3,4)	0,0179

• — в скобках даны значения 1–3 квантиля

\* — статистическая значимость различий показателей от контрольной группы (p < 0,05)

наличии специфических антител IgM в сыворотке крови у ребенка.

У всех детей в клинической картине заболевания имело место перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза. При оценке поражения ЦНС использовались классификацией перинатальных поражений нервной системы, утвержденной МЗ РФ [12].

Диагноз церебральной ишемии устанавливался на основании анамнеза матери (фетоплацентарная недостаточность во время беременности, многоводие, хроническая гипоксия плода), данных оценки при рождении по шкале Апгар (5–6 баллов), объективного обследования, выявившего среднетяжелую степень тяжести заболевания у большинства обследуемых новорожденных, которая характеризовалась угнетением или возбуждением ЦНС, вегето-висцеральными нарушениями, гипертензионным синдромом.

Дополнительные методы исследования включали ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонографию) и доплерографию.

Ультразвуковое исследование головного мозга (нейросонография) проводилось с помощью аппаратов Aloca 1400 (Япония), Toshiba (Eссosее) SSA-340A (Япония), Combison 320-5 (Австрия) со сферическим датчиком 5 МГц, Vivid-3 Pro (GeneralElectric, США) с датчиком 5 МГц. Для оценки мозгового кровотока использовалась доплерография среднемозговых артерий головного мозга и базальных вен Розенталя, которая проводилась с помощью ультразвукового аппарата «Aloca-SSD-1400» (Япония), снабженного доплеровским блоком пульсирующей волны с микроконвексным датчиком частотой 5 МГц, а также с помощью аппарата «MultiDopT2 версия DWL2.55a» (DWLElektronischeSystemGmbH, Германия).

Диагноз церебральной ишемии подтверждался выявлением локальных гиперэхогенных очагов в мозговой ткани субкортикально, а также признаками стойкой венозной дисциркуляции и признаками гипопрефузии в средней мозговой артерии.

Для представления полученных нами данных мы использовали медиану и межквартильный размах (25%, 75%). Это связано с тем, что полученные данные, как и многие биологические характеристики, не подчинялись

закону нормального распределения. Обработка исходных признаков осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica версии 13.5, EXCEL 2019, IBM SPSS 27.0.0.1. Статистическая значимость полученных результатов рассчитывалась при доверительной вероятности 95%. Для анализа многомерных нелинейных зависимостей использовали пакет PolyAnalyst 3.5 Pro, который позволяет от одновременного рассмотрения многих переменных перейти к рассмотрению синтезированной переменной в целях разделения двух групп.

## Результаты и их обсуждение

Сравнительная характеристика результатов иммунологического обследования пациентов в возрасте 3-х месяцев жизни в зависимости от наличия или отсутствия частых респираторных заболеваний представлена в таблице 1.

При изучении отличительных особенностей иммунофенотипа Т-лимфоцитов у детей с частыми острыми респираторными инфекциями на первом году жизни установлены статистически значимые различия относительной экспрессии молекул поздней активации иммунокомпетентных клеток крови CD3+ CD71+, CD3+ CD95+ по сравнению с детьми контрольной группы.

Снижение уровня CD3+ CD71+ приблизительно в 7 раз в группе детей с частыми респираторными заболеваниями подтверждает точку зрения ряда исследователей о том, что герпесвирусы, в частности цитомегаловирус, обладают большим числом механизмов, вызывающих снижение Т-клеточного звена иммунитета. Способность герпесвирусов нарушать функциональную активность клеточного звена иммунитета может приводить к присоединению других вирусных и бактериальных инфекций [13, 14].

Выявленное более, чем в 2 раза, статистически значимое увеличение относительного содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ CD95+, иллюстрирует повышенную готовность иммунокомпетентных клеток к апоптозу у детей с церебральной ишемией и частыми острыми респираторными инфекциями, перенесшими цитомегаловирусную инфекцию на первом месяце жизни.

При этом достоверной статистической разницы по уровню относительного содержания CD3+ CD69+, который является одним из наиболее ранних маркеров активации, между исследуемыми группами выявлено не было.

Анализируя представленные в таблице данные, следует отметить, что и цитомегаловирусная инфекция, и церебральная ишемия явились факторами, которые способствовали развитию и сохранению в возрасте 3-месяцев жизни нарушений в клеточном звене иммунной системы, в частности касающиеся маркеров поздней активации CD71+ и CD95+, значения которых статистически значительно отличались от показателей контрольной группы пациентов. В то же время следует отметить, что во второй группе к 3-м месяцам жизни уровень маркеров поздней активации CD71+ и CD95+ достигал значений контрольной группы детей, в отличие от детей с частыми острыми респираторными инфекциями.

Полученные нами данные о статистически значимо более низком уровне CD3+ CD71+ и более высоком уровне CD3+ CD95+ в группе детей с частыми острыми респираторными инфекциями подтверждаются исследованиями последних лет, свидетельствующими о том, что в основе нарушений иммунного статуса новорожденных и детей первых месяцев жизни лежат неблагоприятные воздействия, в частности гипоксия, отягощающие течение беременности, вызывая задержку развития иммунной системы. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что одним из иммунных механизмов, контролирующих цитомегаловирусную инфекцию в неонатальном периоде, являются нарушения, связанные с вовлечением механизма CD-опосредованного апоптоза. Наши результаты подтверждаются данными других авторов о стимулирующем влиянии цитомегаловируса на процессы апоптоза иммунокомпетентных клеток, чем можно объяснить развитие частых ОРВИ у детей, перенесших ЦМВИ в периоде новорожденности в отличие от детей второй группы, где этот показатель не отличался от контрольных значений [14].

Тот факт, что при аналогичных исходных диагнозах у новорожденных в обеих исследуемых группах острые респираторные инфекции отмечались только в первой, мы связываем с полученными статистически значимыми изменениями в уровне маркеров поздней активации CD71+ и CD95+. Тот факт, что при сопоставимых диагнозах, а именно церебральная ишемия средней степени тяжести и цитомегаловирусная инфекция, отмечались различия в параметрах иммунного статуса у детей в возрасте 3-х месяцев, можно объяснить имеющимися в литературе научными данными о дефектах в генах Толл-рецепторов в виде полиморфизма Ser249Pro гена TLR-6, зарегистрированных у некоторых новорожденных с цитомегаловирусной инфекцией [15].

Полученные данные также согласуются с данными многочисленных исследований последних лет, свидетельствующих о взаимосвязи нервной и иммунной систем, которая подтверждена концепцией о многозвеньевой системе нейрогуморальной регуляции иммунологических процессов в целостном организме. Мозг всегда реагирует на изменение иммунологической ситуации в организме и нарушение постоянства его белкового состава. Информация о появлении генетически чужеродного белка поступает достаточно быстро в центральную нервную систему, о чем свидетельствовали данные ряда электро-физиологических исследований, с другой стороны, само внутриутробное

поражение мозга вызывает нарушения и в формирующейся иммунной системе плода [16].

На основании полученных данных были разработаны прогностические критерии частых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в первый месяц жизни.

В качестве исходных параметров использовались значения лимфоцитов с рецепторами CD3+ CD69+, CD3+ CD71+, CD3+ CD95+. В результате процедуры отсеивания были обнаружены статистически значимые факторы, влияющие на прогноз частых респираторных инфекций на первом году жизни у детей, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности: CD3+ CD71+, CD3+ CD95+.

Если выполняется неравенство:  $CD95 < 3,25\%$ , то у ребенка на первом году жизни частые респираторные инфекции не будут иметь место.

В противном случае имеем предсказывающее выражение:  $79,45 - 0,056 \times CD95 + \times CD71 +$ .

В случае, если значение предсказывающего выражения больше, чем 0,439, то ребенка относим в группу детей с частыми респираторными инфекциями, при значении предсказывающего выражения меньше 0,439 ребенок на первом году жизни не будет иметь частые респираторные инфекции.

Достоверность метода составила  $p < 0,000001$ . Чувствительность — 100%, специфичность — 84%.

Прогностическая ценность положительного результата составила 6,2; отрицательного результата — 8,4.

Высокая степень статистической значимости для прогноза частых ОРВИ выявлена при использовании маркера пролиферации CD71 и CD95+—маркеров поздней активации, свидетельствующих о готовности лимфоцитов к запуску активационного апоптоза.

Повышенный уровень экспрессии рецептора CD95+ на лимфоцитах у детей с частыми ОРВИ на первом году жизни отражает сохраняющийся дисбаланс в иммунологическом гомеостазе.

Гибель пораженных вирусами клеток происходит преимущественно по типу апоптоза [17], чем можно объяснить частые ОРВИ на 1 году жизни у обследуемого контингента больных.

## Заключение

В ходе проведенных исследований было показано, что у части детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности, имели место выраженные нарушения процессов адаптации, связанные с вторичной иммунной недостаточностью. Стойкий дисбаланс в иммунной системе способствует высокой инфекционной заболеваемости на первом году жизни у данного контингента детей.

Обнаруженная диссоциация иммунного ответа отражает функциональную незрелость иммунной системы.

Оценку числа лимфоцитов, экспрессирующих CD95+ и CD71+ и предложенное диагностическое правило можно считать скрининговыми маркерами частых острых респираторных инфекций на первом году жизни у детей с церебральной ишемией, перенесших цитомегаловирусную инфекцию в периоде новорожденности.

## Список литературы:

1. Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4):75–85. DOI <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2557>
2. Егорова В.Б., Черкашин М.П., Колмакова А.Ю. Часто болеющие дети: клинические особенности и микробиоценоз верхних дыхательных путей. *Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Амосова. Серия: Медицинские науки*. 2019; 2(15):43–47. DOI:10.25587/SVFU.2019.2(15).31311
3. Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «Дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России*. 2018; 9(3):37–43. DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-3-37-43
4. Казумян М.А., Теплякова Е.Д., Василенок А.В., Мекеня А.В. Современное состояние проблемы пациентов с рекуррентными инфекциями (часто болеющие дети). Микробиологические аспекты диагностики инфекционных заболеваний. Сб. научно-практических работ VIII Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, профессора, д.м.н. Е.П. Москаленко. Под общей редакцией Г.Г. Харсеевой. 2019:51–56.
5. Козловский А.А. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Медицинские новости*. 2018; 5(284):52–59.
6. Кравченко Л.В. Прогноз тяжелой формы цитомегаловирусной инфекции у новорожденных детей. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(4): 745–751. DOI:10.15789/2220-7619-POS-1537
7. Кравченко Л.В., Левкович М.А., Бережанская С.Б., Афонин А.А., Крукиер И.И., Пузикова О.З., Панова И.В., Созаева Д.И., Попова В.А., Друккер Н.А. Клинико-иммунологические критерии прогнозирования хронического течения цитомегаловирусной инфекции на фоне гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей первого года жизни. ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. 2022; 14(3):35–42. doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42
8. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э., Леписева И.В., Майкова И.Д., Кузнецова О.А., Воробьева А.С., Гончарова Л.В., Дубовец Н.Ф. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский совет*. 2018; 17:206–215. DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214
9. Moore T.L. Immune Complexes in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2016; 7:177. DOI:10.3389/fimmu.2016.00177.
10. Костоломова Е.Г., Суховой Ю.Г., Унгер И.Г., Акунеева Т.В. и др. Цитометрический анализ экспрессии маркеров активации на CD4 Т-лимфоцитах при ревматоидном артрите. *Российский иммунологический журнал*. 2019; 13(22).№2:332–334. DOI:10.31857/S102872210006618-4.
11. Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулова А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных. *Вестник РАМН*. 2017; 72(4):276–281. DOI: 0.15690/vramn772
12. Курчевенко С.И., Бодяенкова Г.М. Экспрессия поверхностных маркеров CD25 + и CD95 + на лимфоцитах периферической крови у пациентов с вибрационной болезнью. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(2):24–27. DOI:10.29413/ABS.2020-5.2.4
13. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни: Методические рекомендации. Под ред. Володина Н.Н. М.: ВУНМЦ, 2006.
14. Иванова О.Н. Особенности иммунитета у детей с герпетической инфекцией. *Современные проблемы науки и образования* 2018; 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910> / Ссылка активна на 24.08.2022.
15. Афонин А.А., Левкович А.Ю., Левкович М.А., Кравченко Л.В. Роль экспрессии TLR2, TLR6 и полиморфизма их генов в развитии генерализованной цитомегаловирусной и герпетической инфекции у новорожденных детей. *Медицинский вестник юга России*. 2015; 3:24–27.
16. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. *Медицинская иммунология*. 2020; 22(3):405–418. DOI:10.15789/1563-0625-PON-1974
17. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. ГЭОТАР. М.: Медицина, 1999:608.

## References:

1. Sachkova L.A., Balashov A.L., Trukhmanov M.S. Frequently ill children. *Universitetskiy terapevicheskii zhurnal=University Therapeutic Journal*. 2020; 2(4):75–85. (In Russ.) DOI <http://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/2557>
2. Egorova V.B., Cherkashin M.P., Kolmakova A.Yu. Frequently ill children: clinical features and microbiocenosis of the upper respiratory tract. *Vestnik Severo-Vostochnog of ederalnogo universiteta im. M.K. Amosova. Seriya: Meditsinskiye nauki*. 2019; 2(15):43–47. (In Russ.). DOI:10.25587/SVFU.2019.2(15).31311.
3. Kazumyan M.A., Vasilenok A.V., TeplyakovaYe.D. The modern view on the problem Children with recurrent infections (often ill children) and their immune status. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2018; 9(3):37–43. (In Russ.) DOI:10.21886/2219-8075-2018-9-3-37–43].
4. Kazumyan M.A., TeplyakovaYe.D., Vasilenok A.V., MekenyaA.V. The current state of the problem of patients with recurrent infections (frequently ill children). *Mikrobiologicheskiye aspekty diagnostiki infektsionnykh zabolevaniy. Sbornik nauchno-prakticheskikh rabot VIII Mezhhregionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 90-letiyu so dnya rozhdeniya Zasluzhennogo deyatelya nauki RF, professora, d.m.n. Ye.P. Moskalenko*. 2019:51–56. (In Russ.).
5. Kozlovskiy A.A. Recurrent respiratory infections in children. *Meditsinskiye Novosti*. 2018; 5(284):52–59. (In Russ.).
6. Kravchenko L.V. Prognosis of severe cytomegalovirus infection in newborns. *Russian Journal of Infection and Immunity=Infektsiya i immunitet*, 2021; 11(4):745–751. DOI:10.15789/2220-7619-POS-1537.
7. Kravchenko L.V., Levkovich M.A., Berezhanskaya S.B., Afonin A.A., Krukiyer I.I., Puzikova O.Z., Panova I.V., Sozayeva D.I., Popova V.A., Drukker N.A. Clinical and immunological criteria for prediction of the chronic course of cytomegalovirus infection on the background of hypoxic-ischemic damage of the central nervous system in children in the first year of life. *VICH infektsiya i Immunosupressii =HIV Infection and Immunosuppressive*. 2022; 14(3):35–42. doi.org/10.22328/2077-9828-2022-14-3-35-42.
8. ZaplatnikovA.L., Girina A.A., Lokshina E.E., Lepiseva I.V., MaykovaI.D., Kuznetsova O.A. Frequently ill children: is everything decided? *Meditsinskiy sovet*. 2018; 17:206–215. (In Russ.) DOI.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
9. Moore T.L. Immune Complexes in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 2016; 7: 177. DOI :10.3389/fimmu.2016.00177.
10. Kostolomova Ye.G., Sukhovey Yu.G., Unger I.G., Akuneyeva T.V. et al. Cytometric analysis of the expression of activation markers on CD4 T-lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2019; 13(22). №2:332–334. (In Russ.). DOI: 10.31857/S102872210006618-4.
11. Lebedev M.YU., Sholkina M.N., Novikov D.V., Shumilova S.V., Novikov V.V., Karaulova A.V. Serum content of soluble CD25 and CD95 molecules in burn patients. *Vestnik RAMN*. 2017; 72(4): 276–281. (In Russ.). DOI:10.15690/vramn772
12. Kurchevenko S.I., Bodyenkova G.M. Expression of surface markers CD25 + and CD95 + on lymphocytes peripheral blood in patients with vibration disease. *Acta biomedical scientifica*. 2020; 5(2): 24–27. (In Russ.). DOI:10.29413/ABS.2020-5.2.4
13. Volodin N.N. Classification of perinatal lesions of the nervous system and their consequences in children of the first year of life. *Guidelines*. Ed. Volodin N.N. M.: VUNMC; 2006.
14. Ivanova O.N. Features of immunity in children with herpetic infection. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2018; 5. (in Russ.) <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910>
15. Afonin A.A., Levkovich A.Yu., Levkovich M.A., Kravchenko L.V. The role of the expression of TLR2, TLR6 and the polymorphism of their genes in the development of generalized cytomegalovirus and herpes infections in newborns. *Meditsinskiy vestnik yuga Rossii*. 2015; 3:24–27. (In Russ.)
16. Korneva E.A. Ways of interaction between the nervous and immune systems: history and modernity, clinical application. *Meditsinskaya immunologiya*. 2020; 22(3):405–418. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974
17. Yarilin A.A. Fundamentals of immunology: Textbook. GEOTAR. M.: Medicine, 1999:608. (In Russ.)

Статья поступила 17.06.2023

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported.