

## Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста

М.В. Кушнарева, Т.В. Виноградова, Е.С. Кешишян, В.В. Парфенов, В.Д. Кольцов, Г.С. Брагина, О.В. Паршина, Т.С. Гусева

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ; Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва

### Specific features of the immune status and interferon system of infants

M.V. Kushnareva, T.V. Vinogradova, E.S. Keshishian, V.V. Parfenov, V.D. Koltsov, G.S. Bragina, O.V. Parshina, T.S. Guseva

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow; Honored Academician N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Обобщен научный материал по инфекционно-воспалительным заболеваниям вирусной и/или бактериальной этиологии у детей раннего возраста. Представлены особенности развития иммунной системы в целом, включая систему интерферонов. Этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в том числе интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов. В этот период происходит накопление информации об антигенах окружающей среды на фоне функционирования первичного иммунного ответа, что не обеспечивает стойкой противoinфекционной защиты. Несмотря на имеющийся большой арсенал противовирусных средств и методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, необходим поиск новых подходов в лечении инфекционной патологии с учетом особенностей иммунного статуса у детей раннего возраста.

**Ключевые слова:** дети, ранний возраст, часто болеющие дети, иммунная система, интерферон.

The paper summarizes research material on viral or bacterial infections and inflammatory diseases in infants, which are represented by the specific features of the development of the immune system as a whole, including the interferon system. This age period is characterized by physiological humoral immune deficiency; decreased activation of the complement system; insufficient synthesis of cytokines, including interferons; T-cell immunosuppression; impaired intercellular cooperation, and a weak functional activity of natural killer cells and phagocytes. In this period, information on environmental antigens is accumulated in the presence of a primary immune response, which does not ensure a steady anti-infectious defense. In spite of the available large arsenal of antiviral agents and methods to prevent viral and bacterial infections and inflammatory diseases, there is a search for novel approaches to treating infectious diseases with consideration for the specific features of the immune status in infants.

**Key words:** children, infancy, frequently ill children, immune system, interferon.

**Р**анний возраст является важным этапом в развитии ребенка. Этот период жизни сопровождается его адаптацией к окружающей среде, интенсивным физическим и нервно-психическим развитием, функциональным созреванием органов и систем. От того, как проходят эти физиологиче-

ские процессы в раннем детстве, во многом зависит здоровье детей и их социальное благополучие в течение всей последующей жизни [1–3].

Известно, что среди детей раннего возраста велика частота инфекционно-воспалительных заболеваний, особенно острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ), которая превышает таковую во всех остальных возрастных периодах. Так, в 2014 г. общая заболеваемость гриппом в среднем по России составила 9 на 100 000 населения с максимальным показателем в возрастной группе детей 1–2 лет – 32,36 на 100 000 детей этого возраста [4]. Нередко развиваются вирусно-бактериальные микстинфекции. Так, в 10–15% случаев грипп осложняется развитием внебольничной пневмонии, в 8–12% – заболеваниями ЛОР-органов [5–7], в 2–3% – миокардитами [8]. При вирусно-бактериальных микстинфекциях респираторного тракта чаще всего высеваются *Streptococcus pneumoniae*, *Str. haemolyticus*- $\beta$  группы А, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Neisseria catarrhalis* [9–12].

© Коллектив авторов, 2016

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2016; 3:12–21

DOI: 10.21508/1027–4065–2016–61–3–12–21

Адрес для корреспонденции: Кушнарева Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл. научн. сотр. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., рук. того же отделения  
Виноградова Татьяна Владимировна – к.м.н., вед. научн. сотр. лаборатории общей патологии того же учреждения  
125412 Москва, ул. Талдомская, дом 2.

Парфенов Владимир Викторович – вед. научн. сотр. лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФНИЦЭМ им.Н.Ф. Гамалеи  
Кольцов Виталий Дмитриевич – ст. научн. сотр. той же лаборатории  
Брагина Галина Сергеевна – научн. сотр. той же лаборатории  
Паршина Ольга Васильевна – научн. сотр. той же лаборатории  
Гусева Татьяна Сергеевна – научн. сотр. той же лаборатории  
123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Формирование микроорганизмами биопленок на слизистых оболочках затрудняет проникновение под них антибиотиков, что способствует образованию антибиотикоустойчивых штаммов и созданию очагов резистентной инфекции. Кроме того, микробные биопленки, вероятно, могут нарушить взаимодействие и функционирование иммунных компонентов местной противоинойфекционной защиты [9, 11]. Для успешного лечения смешанных вирусно-бактериальных инфекций необходимо применение лекарственных средств, активных в отношении указанных групп микроорганизмов.

В детской популяции раннего возраста высока доля (до 75%) особой категории пациентов — часто болеющих детей, которые подвергаются повторному заражению дыхательных путей чаще 6 раз в год [13, 14]. Респираторные инфекции у маленьких детей всегда сопровождаются воспалением различных отделов респираторного тракта и синдромально проявляются риносинуситом, фарингитом, ларингитом, трахеобронхитом, а также обострением хронических заболеваний. Тяжелыми формами осложненного течения гриппа и ОРВИ могут быть отиты, ангины, пневмонии, менингит. Нередко заболевания могут принимать затяжное течение [13, 15, 16].

Немаловажным фактором в увеличении инфекционно-воспалительных заболеваний на современном этапе у детей раннего возраста, не имеющих стойких органических поражений, является снижение эффективности иммунного ответа по сравнению с 1980–1990 гг. [14, 17]. У детей II–IV групп здоровья за последние 20 лет увеличились значимые нарушения в функционировании иммунной, в том числе интерфероновой системы (ИФН). В большей степени это характеризуется недостаточностью резервных возможностей противоинойфекционной защиты [7, 16, 18]. Нарастание частоты заболеваемости ОРВИ среди детей происходит в возрасте от 6 мес до 6 лет [19–21]. Это является всеобщей закономерностью, которая прослеживается у детей во всех странах мира независимо от экономического уровня их развития [21, 22]. Указанное обстоятельство связано с общебиологическими генетически детерминированными процессами формирования иммунитета у человека [3, 21, 22]. Высокая восприимчивость к инфекционным агентам детей раннего возраста, в том числе и часто болеющих, связана с возрастными особенностями развития иммунной системы [18, 19, 23].

Становление и развитие иммунной системы у ребенка происходит в течение 15 лет, поэтому иммунная система в детском возрасте имеет особые функциональные характеристики и отличается от таковой взрослого человека. Такой феномен, как «иммунная память», не наследуется, а приобретается в процессе развития ребенка. Процесс «обучения» иммунокомпетентных клеток продолжается многие годы. Он характеризуется постепенным накоплением информации

об антигенах окружающей среды. Иммунная система приобретает способность «узнавать» эти чужеродные антигены, что сопровождается расширением спектра специфических антител и клеточных популяций, несущих иммунную память [22, 24, 25].

Онтогенетической особенностью иммунной системы новорожденных и детей грудного возраста является недостаточная активация системы комплемента, причем в большей степени по классическому пути. В этом возрасте в плазме крови концентрация отдельных компонентов классического пути — C1r, C2, C3, C4 в 2 раза ниже уровня у взрослых [19, 24]. Особенно низкие показатели активности системы комплемента отмечены у недоношенных детей с сепсисом в остром периоде заболевания. В раннем восстановительном периоде на 2–3-м месяце жизни у этих детей происходит истощение альтернативного пути активации комплемента. У детей с задержкой внутриутробного развития показатели классического пути системы комплемента в разгар сепсиса в 1,5 раза ниже, чем у детей с сепсисом, но с развитием, соответствующим сроку гестации [25].

Первое полугодие жизни условно называют периодом «физиологической гуморальной иммунной недостаточности человека». В этот период ребенок защищен антителами матери, пассивно переданными плоду. Антитела активны против многих возбудителей бактериальных и вирусных инфекций. Известным исключением является вирус — возбудитель респираторно-синтициальной инфекции, против которой гуморальная пассивная защита недостаточна. Полупериод катаболизма материнских антител IgG составляет 21 сут, поэтому на фоне крайне низкого синтеза антител этого класса организмом ребенка происходит существенное снижение концентрации IgG в крови между 3-м и 6-м месяцами жизни («провал иммунитета») [24, 26].

Развитие гуморального звена иммунитета имеет особенности на различных этапах онтогенеза. Биосинтез IgG начинается у плода с 10-й недели внутриутробного развития, IgM — с 12-й недели, а IgA — значительно позже, как правило, в постнатальном периоде [22]. Наибольшее значение в противоинойфекционной защите плода и новорожденного принадлежит иммунной системе матери. Так, у здоровых беременных женщин содержание IgA и IgM в крови стабильное на протяжении всей беременности и не отличается от уровня у женщин репродуктивного возраста. Однако уровень IgG возрастает к 36–37-й неделе беременности и снижается к моменту родов (40-я неделя) до уровня, который не отличается от показателя у женщин детородного возраста. Поскольку IgG является единственным классом иммуноглобулинов, который проникает через плаценту, то указанная перестройка иммунной системы беременной женщины обеспечивает трансплацентарный переход значительного количества IgG в последние

недели беременности и его накопление в организме плода [19, 26]. Этот механизм передачи иммунных факторов от матери плоду имеет особый биологический смысл, так как обеспечивает необходимую компенсацию физиологического дефицита иммуноглобулинов развивающемуся организму и создает оптимальные условия для последующей его адаптации во внеутробной жизни.

Недостаточное поступление IgG в системе мать—плод при невынашивании беременности согласуется с его низкими показателями в крови недоношенных детей при рождении. Наиболее низкие показатели IgG имеют место у глубоко недоношенных детей с массой тела менее 1500 г и гестационным возрастом 29–33 нед при рождении [26].

Дефицит IgG в крови у недоношенных детей в постнатальном периоде как условно здоровых, так и с инфекционно-воспалительными заболеваниями сочетается с пониженной фагоцитарной активностью нейтрофилов и моноцитов крови, которая характеризуется уменьшением поглотительной и переваривающей способности фагоцитов, сниженной выработкой активных форм кислорода, нередко незавершенным фагоцитозом [11, 25, 26]. Степень завершенности фагоцитоза соответствует тяжести инфекционного процесса: наибольшее угнетение переваривающей способности нейтрофилов крови имеет место у детей с сепсисом. Однако со второго полугодия жизни возрастает активность фагоцитов с полноценным завершением фагоцитарного процесса [26, 27]. У доношенных детей на первом году жизни фагоцитарная активность нейтрофилов может быть снижена как за счет недостаточной опсонизирующей активности плазмы крови, так и вследствие недостаточного синтеза цитокинов [19, 26]. Дефицит гранулоцитарного и моноцитарно-макрофагального хемотаксиса сохраняется на протяжении всего периода раннего возраста [20]. У большинства детей раннего возраста с трахеобронхитом и пневмонией бактериальной этиологии, а также с ОРВИ фагоцитарная функция нейтрофилов крови подавлена [26, 28–30].

На первом году жизни в результате первого контакта иммунной системы ребенка с антигенами внешней среды имеет место первичный иммунный ответ через повышение синтеза антител класса IgM. С возрастом происходит переключение гуморальных реакций иммунного ответа с IgM на синтез IgG. К концу первого года жизни в крови у детей концентрация IgG составляет 50–60%, а IgA — только 30% от средних значений у взрослых. К концу второго года жизни уровень IgG и IgM составляет уже около 80%, а IgA — 40% уровня у взрослых. На втором году жизни сохраняется первичный характер иммунного ответа на многие антигены, но иммунная система уже в большей степени переключается на образование антител класса IgG. Однако синтез субклассов IgG<sub>2</sub> и IgG<sub>4</sub> снижен

на антигены отдельных серотипов *Pneumococcus* и *Haemophilus influenzae* и поэтому не образуются антитела к этим возбудителям, которые представляют особую опасность для детей первых трех лет жизни [20, 22]. У детей раннего возраста с бронхиальной астмой и ОРВИ на фоне снижения концентрации IgA существенно увеличивается уровень в крови IgM и IgE, а у пациентов без атопии также повышается показатель IgM и в меньшей степени IgE [29].

В этот же период у детей снижена противoinфекционная защита местного иммунитета слизистых оболочек дыхательных путей (BALT) и кишечника (GALT), в связи с чем дети сохраняют повышенную чувствительность к бактериальным и вирусным возбудителям. При исследовании методом иммуоферментного анализа в постнатальном периоде следовые количества sIgA в копрофильтрах выявляются у всех детей [31, 32] и только у 30–80% детей в возрасте 1,5–2 мес — при исследовании методом радиальной иммунодиффузии в агаре [32]. К 3 годам уровень sIgA возрастает, но остается существенно ниже, чем у взрослых [33]. У детей первого года жизни с инфекционно-воспалительными заболеваниями содержание sIgA в копрофильтрах достоверно выше, чем у здоровых, что указывает на наличие ответной реакции организма на инфекцию [32, 34].

В трахеобронхиальных аспиратах у детей первых месяцев жизни без инфекционно-воспалительных заболеваний обнаружен низкий уровень sIgA при высоком содержании нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, однако клеточная активность остается слабой [11, 35, 36]. Частота обнаружения sIgA и его концентрация в дыхательных путях повышается при пневмонии и трахеобронхитах как реакция иммунной системы на инфекцию [11, 35]. В носовом секрете у пациентов в возрасте от 6 мес до 3 лет концентрация sIgA и лизоцима существенно ниже, чем у взрослых [30].

Физиологический дефицит местной иммунной защиты кишечника у детей, находящихся на грудном вскармливании, компенсируется защитными факторами материнского молока, но в возрасте от 1 года до 3 лет эти дети мало защищены от кишечных инфекций. Вместе с тем дыхательные пути не имеют такой защиты, как кишечник, поэтому с рождения и до 3 лет они сохраняют высокую восприимчивость к инфекционным патогенам.

Полноценный местный иммунитет (лизоцим, IgA, sIgA, дефензины) формируется у детей только к 5–7-летнему возрасту [20, 24, 37–40]. Кроме того, у детей раннего возраста снижена экспрессия Толл-подобных рецепторов (TLR2-, TLR4-рецепторов) на эпителиальных клетках и концентрация дефензинов в слизи дыхательных путей, что способствует развитию респираторных инфекций [7, 13]. У часто болеющих детей раннего возраста может наблюдаться отсроченное развитие иммунной системы (поздний

старт), что характеризуется снижением способности клеток периферической крови к синтезу интерферонов, снижением уровня IgA, sIgA и антимикробных пептидов в слюне [9, 20, 22, 30, 38].

В период раннего детства интенсивно развивается лимфоэпителиальная глоточная система. Обычно со второго полугодия жизни происходит постепенное формирование небных миндалин, которые у большинства детей появляются в последней четверти первого года жизни. Реже они выявляются уже на 6–7-м месяце жизни. Формирование небных миндалин завершается в возрасте 3–5 лет. На втором году жизни начинается формирование глоточной миндалины с завершением процесса к 5–7 годам [6, 20, 24, 41]. Таким образом, у большинства детей раннего возраста лимфоэпителиальная глоточная система еще не завершила морфофункциональное развитие и не может обеспечить достаточную защиту от инфекции. В целом особенности иммунной системы у этих детей определяют более высокую чувствительность организма к инфекции и менее дифференцированный защитный ответ по сравнению со взрослыми.

Система иммунитета в периоде новорожденности и в постнатальном периоде находится в состоянии физиологической супрессии. Имеет место повышенное число Т-лимфоцитов, преимущественно Т-супрессоров (CD8). Из-за слабой экспрессии молекул взаимодействия CD40L на Т-лимфоцитах значительно снижена их кооперация с В-лимфоцитами, что приводит к слабой способности последних к образованию антител. Биологический смысл супрессии иммунных реакций у новорожденных и в постнатальном периоде заключается в предупреждении риска развития тяжелых иммунопатологических реакций при массивном контакте ребенка с антигенами окружающей среды [22].

У детей раннего возраста мало меняются иммунофенотипы лейкоцитов и лимфоцитов крови. Однако подвергается изменениям их чувствительность к цитокинам. Так, усиливается активация функций Т-хелперов (CD4), которая определяется созревaniem рецепторов распознавания CD40L, позволяющим Т-лимфоцитам вступать в прямой контакт с В-лимфоцитами и активировать их функции. Отмечена тенденция к преобладающей пролиферации Т-хелперов Th2, с которыми связано развитие аллергических реакций, особенно под влиянием респираторно-синцитиальной и аденовирусной инфекции [22, 37]. В последние месяцы первого года и на втором году жизни начинается переориентация иммунного ответа на инфекционные антигены: со свойственного плодам и детям первого полугодия жизни Th2-ответа на Th1-ответ, характерный для инфекционного процесса у взрослых. Эти особенности иммунной перестройки обуславливают более высокую чувствительность организма ребенка к возбудителям инфекции и менее дифференциро-

ванный ответ иммунной системы по сравнению со взрослыми [19, 20, 24].

Исследование состояния иммунитета у часто болеющих детей раннего возраста показало их слабую защищенность от инфекции. Так, у этих детей в период клинического благополучия и отсутствия признаков респираторной инфекции были выявлены изменения в межклеточном взаимодействии компонентов иммунной системы. Также установлено повышение концентрации интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-2, ИЛ-4 и цитокинов, участвующих в хронизации процессов воспаления (ИЛ-6 и ИЛ-8). Параллельно имело место снижение клеточной цитотоксичности и дисиммуноглобулинемия. Повышалось в крови содержание клеток, которые экспрессировали рецепторы, индуцирующие апоптоз. При этом индуцированная продукция провоспалительных цитокинов была недостаточной, что свидетельствовало об истощении резервных возможностей иммунной системы [7]. Другими исследователями у всех детей раннего возраста с ОРВИ также отмечалось высокое содержание ИЛ-2, причем у детей с бронхиальной астмой показатель был достоверно выше, чем у детей без атопии. Высокий уровень ИЛ-2 косвенно свидетельствует об усилении дифференцировки Th0-лимфоцитов в Th1-лимфоциты и его вовлеченности в процесс антителообразования [29].

Высокая предрасположенность часто болеющих детей раннего возраста к повторным ротавирусным инфекциям и склонность их к развитию бактериальных осложнений связывают со снижением количества CD11b клеток, которые экспрессируют молекулы межклеточной адгезии I типа и рецепторы к риновирусам [7].

У 92% часто болеющих детей в «спокойный» период между респираторными заболеваниями выявлены нарушения в состоянии иммунной системы. С одной стороны, это были признаки иммунодефицита – лимфопения, снижение процентного и абсолютного количества субпопуляций лимфоцитов, несущих CD3-, CD4- и CD8- рецепторы, по сравнению со здоровыми детьми, редко болеющими ОРВИ. С другой стороны, у часто болеющих детей отмечалась напряженность иммунитета, на что указывало достоверное увеличение процентного и абсолютного содержания в крови лимфоцитов с маркерами CD16 и CD19. Напряженность гуморального иммунитета выражалась в снижении концентрации IgA в крови в 1,5 раза по сравнению с нормой [42].

В работе В.К. Котлукова и соавт. (2007) продемонстрировано, что у детей раннего возраста с частыми рецидивами ОРВИ как у больных бронхиальной астмой, так и без атопии, наблюдается напряженность процессов иммунного реагирования, нарушение межклеточной кооперации и наличие дефицита резервных возможностей иммунокомпетентных клеток. Признаками депрессии иммунитета у этих детей

# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон  $\alpha$ -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



P N000017/01\*

P N001142/02

P N001142/01



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Ⓢ ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

является низкое по сравнению со здоровым детьми относительное содержание в крови CD3-, CD4-, CD8- лимфоцитов, повышение иммунорегуляторного индекса (более выражено у детей без атопии). У детей с астмой отмечалось более выраженное снижение содержания маркера CD20 и экспрессии HLA DR. Снижение показателя HLA DR указывало на отсутствие адекватного ответа у детей на инфекцию [29]. Другие авторы приводят аналогичную характеристику иммунного статуса у пациентов с респираторной инфекцией, а именно развитие транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижение функциональной активности натуральных киллеров, а также фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови [23, 28, 43].

Иммунная система человека находится в неразрывной связи с системой интерферона. В настоящее время иммуномодулирующее действие интерферонов хорошо изучено. Так, интерферон- $\alpha$  способствует увеличению числа Fc-рецепторов на мембранах макрофагов, что необходимо для осуществления фагоцитарной функции и антителозависимой цитотоксичности этих клеток. Интерферон- $\beta$  ингибирует Т-супрессоры. В противоположность ему интерферон- $\gamma$  активирует эти клетки и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа. Интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  воздействуют на активность естественных киллеров. Под действием интерферонов- $\alpha$  и - $\beta$  происходит усиление экспрессии на поверхности клеток антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса, а под действием интерферона- $\gamma$  – усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса. Это в свою очередь приводит к увеличению активности антигенпрезентирующих клеток, усилению сенсibilизации Т-хелперов, возрастанию цитотоксичности моноцитов, повышению секреции фактора некроза опухоли и ИЛ-2 [23, 44, 45].

Важным свойством интерферонов является способность препятствовать внутриклеточной репликации вирусов, активируя ответ клетки на вирусное инфицирование. Интерферон запускает в клетках каскад биохимических реакций, приводящих к подавлению синтеза вирусных белков [23, 45–48], а также к подавлению сборки и выхода вирусных частиц [47, 48] и активации процесса апоптоза инфицированной клетки [49, 50].

Однако респираторные вирусы в процессе своей эволюции и под действием инициирующих факторов способны видоизменяться (феномен антигенного дрейфа). В результате этого процесса они избегают нейтрализующих действий антител, блокируют интерфероновый путь противовирусной защиты и трансформируют защитные воспалительные реакции в патологические [51]. Одной из самых выраженных иммунопатологических реакций респираторных вирусных инфекций является «цитокиновый шторм».

Он характеризуется гиперсинтезом и гиперсекрецией провоспалительных цитокинов, что сопровождается развитием клинически тяжелых форм ОРВИ и особенно гриппа с высокой летальностью и большим количеством осложнений. За возникновение «цитокинового шторма» ответственны мутации некоторых вирусных генов, которые облегчают системную инвазию возбудителей и блокируют физиологические противовирусные механизмы защиты организма [52].

Интерфероны являются важными факторами неспецифической резистентности организма человека с самых ранних этапов его развития [32]. Интерферон- $\alpha$  впервые начинает определяться в тканях плода с 10-й недели беременности. В этот период в эпителиальном рудименте тимуса обнаруживаются первые клетки лимфоидного ряда, интенсифицируются процессы клеточной и тканевой дифференциации. С 10–22-й недели, когда отмечается максимальная пролиферативная активность, интерферон- $\alpha$  определяется во всех органах (легкие, сердце, кишечник, кожа, мышцы, мозг). Интерферон- $\gamma$  обнаруживается в течение беременности в небольшом количестве. Многообразие функций интерферонов дает основание считать, что они осуществляют контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза с самых ранних этапов развития организма [45, 53].

Изучение системы интерферона у детей свидетельствует о ее возрастных особенностях. Так, у детей в возрасте от 1 мес до 1 года способность к продукции интерферонов клетками периферической крови снижена в 9 раз, а у детей в возрасте от 1 года до 3 лет – в 6 раз по сравнению со взрослыми пациентами [23].

У детей раннего возраста с инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и/или бактериальной этиологии нарушается функционирование иммунной системы и тесно связанной с ней системы интерферона, что и лежит в основе формирования заболеваний различных органов и систем [41, 44, 46, 54, 55]. В большей степени эти нарушения присутствуют у недоношенных детей первого года жизни, в том числе с очень низкой массой тела при рождении. Так, при развитии тяжелых форм инфекционно-воспалительных заболеваний (пневмония, менингит, сепсис) у этих детей наряду с низкими показателями практически всех звеньев иммунитета отмечена слабая способность к продукции клетками периферической крови интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  по сравнению с условно здоровыми детьми того же гестационного возраста и здоровыми доношенными детьми [26, 28].

При менингитах гемофильной этиологии у детей грудного и раннего возраста в остром периоде заболевания установлен выраженный интратекальный синтез интерферона- $\gamma$  с превышением нормальных величин в 8 раз. Одновременно в 2 раза повышался уровень интерферона- $\alpha$  при нормальном содержании интерферона- $\beta$  в ликворе. В период реконвалесценции интерферон- $\beta$  практически не определялся,

уровень интерферона- $\gamma$  снижался до нормы на фоне увеличения концентрации интерферона- $\alpha$  в 3 раза по сравнению с нормальными значениями. В крови содержание интерферонов не претерпевало выраженных изменений. Такой спектр интерферонов сопряжен с активацией противоинойфекционной защиты преимущественно в очаге воспаления [56]. У здоровых детей и взрослых интерфероны- $\alpha$  и - $\gamma$  в сыворотке крови отсутствуют или встречаются в крайне низкой концентрации [56–58].

Большинство исследователей отмечают, что у детей с ОРВИ нарушения интерферонового статуса характеризуются снижением способности к индуцированной продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  иммунокомпетентными клетками, угнетением функциональной активности натуральных киллеров на 30% [16, 27, 54, 59], уменьшением антиоксидантного потенциала сыворотки крови и цереброспинальной жидкости [23, 28, 43]. Есть данные, что у часто болеющих детей противовирусная активность сыворотки крови по средним показателям достоверно выше, а уровень индуцированного уровня интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  ниже, чем у эпизодически болеющих. Особенно отмечалось подавление (в десятки раз) продукции интерферона- $\gamma$ . Также выявлена выраженная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем спонтанной продукции интерферона- $\gamma$  и количеством НК-клеток ( $r=+0,69$ ) [37].

У детей с часто рецидивирующими ОРВИ установлена сниженная резервная возможность интерфероногенеза как в остром периоде заболевания, так и в период реконвалесценции, что способствует затяжному течению болезни, формированию осложнений и повышенной частоте рекуррентных инфекций респираторного тракта [7, 16, 29, 54, 60, 61]. Наибольшая недостаточность синтеза интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  с очень низким уровнем последнего выявлена у детей с ОРВИ и астмой [29].

Острые кишечные инфекции вирусной этиологии

(ротавирус, норовирус и астровирус) у детей раннего возраста развиваются на фоне иммунной недостаточности. У этих пациентов на всех этапах заболевания снижена способность к продукции интерферонов- $\alpha$  и - $\gamma$  на фоне отсутствия сывороточного интерферона. Фагоцитарная активность клеток крови снижена в начале заболевания и в остром периоде. Эти показатели положительно коррелируют с низкой продукцией интерферона, что обусловлено иммуносупрессивным действием ротавируса [62].

### Заключение

Таким образом, высокая заболеваемость детей раннего возраста инфекционно-воспалительными заболеваниями вирусной и/или бактериальной этиологии обусловлена особенностями развития иммунной системы в целом. В частности, этот возрастной период характеризуется «физиологической» гуморальной иммунной недостаточностью человека, сниженной активацией системы комплемента, недостаточным синтезом цитокинов, в том числе интерферонов, Т-клеточной иммуносупрессией, нарушением межклеточной кооперации, слабой функциональной активностью натуральных киллеров и фагоцитов. В этот период происходит накопление информации об антигенах окружающей среды на фоне функционирования первичного иммунного ответа на патогены, что не обеспечивает стойкой противоинойфекционной защиты. Дефицит резервных возможностей иммунной системы и слабая иммунная память у детей раннего возраста способствуют их повышенной чувствительности к возбудителям инфекции и обуславливают высокий уровень заболеваемости. Существует большой арсенал противовирусных средств и методов профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной и бактериальной этиологии, однако особенности иммунного статуса у детей раннего возраста диктуют необходимость в поиске новых подходов к лечению инфекционной патологии.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Кобринский Б.А. Мониторинг состояния здоровья детей с использованием современных компьютерных технологий. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 1: 6–11. (Kobrinский B.A. Monitoring the health status of children using modern computer technologies. Ros vestn perinatol i pediatri 2009; 1: 6–11.)
2. Forrest C.B., Riley A.W. Childhood origins of adult health: A plea for life-course health policy attention to the way child health problems affect a person's entire lifespan. Health Aff (Millwood) 2004; 23: 5: 155–164.
3. Ygberg S., Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. Pediatr 2012; 101: 2: 120–127.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 г.». Приложение 1. 19 февраля 2015; [http://mru92.fmbaros.ru/activities/sancondition/index.php?id\\_4=5392](http://mru92.fmbaros.ru/activities/sancondition/index.php?id_4=5392). (State report «On the state sanitary-epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2014». App.1. 19 February 2015; [http://mru92.fmbaros.ru/activities/sancondition/index.php?id\\_4=5392](http://mru92.fmbaros.ru/activities/sancondition/index.php?id_4=5392).)
5. Алямовская Г.А., Кешисьян Е.С. Применение виферона-геля в лечении острых респираторных и инфекционно-воспалительных заболеваний у детей раннего возраста. Рос вестн перинатол и педиатр 2009; 54: 6: 99–102. (Alyamovskaya G.A., Keshishyan E.S. The use of Viferon gel for the treatment of acute respiratory and infectious-inflammatory diseases in children of early age. // Ros vestn perinatol i pediatri 2009; 54: 6: 99–102.)
6. Богомильский М.Р., Чистякова В.Р. Детская оториноларингология. М.: Педиатрия, 2001; 431. (Bogomil'skiy M.R., Chistyakova V.R. Children otorhinolaryngology. Moscow: Peditriya, 2001; 431.)
7. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных

- и бактериальных заболеваний у детей. Автореф. дисс. ... д.м.н. М, 2003; 48. (Zaplatnikov A. L. Clinical and pathogenetic substantiation for immunotherapy and immunoprevention of viral and bacterial diseases in children. Avtoref. diss. ... d.m.n. Moscow, 2003; 48.)
8. Siegel S.J., Roche A.M., Weiser J.N. Influenza promotes pneumococcal growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 1: 55–67.
  9. Чувиров Д.Г., Маркова Т.П. Вирусно-бактериальные респираторные инфекции. Профилактика и лечение. РМЖ 2015; 839: 14: 839–843. (Chuvyrov D. G., Markova T. P. Viral and bacterial respiratory infections. Prevention and treatment. RMG 2015; 839: 14: 839–843.)
  10. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 7: 25–76.
  11. Kushnareva M., Vetrova E., Demytyeva G. The use of intravenous immunoglobulins in premature newborn children in hardware lung ventilation. *Int J Med Sci* 2014; 5: 2: 23–25.
  12. Lodha R., Kabra S.K., Pandey R.M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD004874.
  13. Заплатников А.Л., Коровина Н.А. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы. Вопросы практической педиатрии 2008; 3: 5: 103–109. (Zaplatnikov A. L., Korovina N. A. Often ill children: current state of the problem. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2008; 3: 5: 103–109.)
  14. Учайкин В.Ф., Мальшев Н.А., Малиновская В.В. и др. Обоснование, опыт лечения и профилактика острых респираторных инфекций препаратами рекомбинантного интерферона. Методические рекомендации №24. М., 2012; 32. (Uchaikin V. F., Malyshev N. A., Malinovskaya V. V. et al. The substantiation, experience in the treatment and prevention of acute respiratory infections by recombinant interferon. *Methodical recommendation No. 24*. Moscow, 2012; 32.)
  15. Горелов А.В., Феклисова Л.В., Грачева Н.М. и др. Экзогенная интерферонизация как аспект этиопатогенетической терапии острых респираторных вирусных инфекций. Фарматека 2011; 228: 15: 73–81. (Gorelov A.V., Feklisova L.V., Gracheva N.M. et al. Exogenous interference as an aspect of etiopathogenetic therapy of acute respiratory viral infections. *Farmateka* 2011; 228: 15: 73–81.)
  16. Захарова И.Н., Торшкхоева Л.Б., Заплатников А.Л. и др. Модифицированная интерферонотерапия острых респираторных инфекций у детей раннего возраста: патогенетическое обоснование и эффективность. Рос вестн перинатол и педиатр 2011; 56: 3: 49–54. (Zakharova I. N., Torshkhoyeva L. B., Zaplatnikov A. L. et al. Modified interferon therapy of acute respiratory infections in young children: pathogenetic substantiation and effectiveness. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2011; 56: 3: 49–54.)
  17. Каряева С.К., Брин В.Б., Калоева З.Д. и др. Клинико-иммунологическая характеристика часто болеющих детей раннего возраста. Кубанский научный медицинский вестник 2009; 6: 114–117. (Karyayeva S. K., Brin V. B., Kaloeva Z. D. et al. Clinical and immunological characteristics of sickly infants. *Kubanskij nauchnyj meditsinskij vestnik* 2009; 6: 114–117.)
  18. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. Ст-Петербург: ООО «Издательство Фолиант»; 2007, 256. (Zheleznikova G.F., Ivanova V.V., Monakhova N.E. Variants of immunopathogenesis of the acute infections in children. St Petersburg: LLC «Publishing house Foliant»; 2007; 256.)
  19. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей, иммунная недостаточность. Лекция для врачей №21. Приложение к журналу Рос вестн перинатол и педиатр. М., 2000; 92. (Veltishchev Yu.E. The formation and development of the immune system in children, immune deficiency. Lecture to the doctors of No. 21. *Suppl. Ros vestn perinatol i pediatri*. Moscow, 2000; 92.)
  20. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Педиатрия 2005; 1: 66–73. (Samsygina G. A. Frequently ill children: problems of pathogenesis, diagnosis and therapy. *Pediatriya* 2005; 1: 66–73.)
  21. Bartlett J.G. Management of respiratory tract infection. 3rd Ed. Philadelphia, 2001; 178–182.
  22. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей. Лекция для врачей. Приложение к журналу Рос вестн перинатол и педиатр. М, 2005; 78. (Veltishchev Yu.E., Dlin V.V. The development of the immune system. Immune deficiency in children. Lecture to the doctors. *Suppl. Ros vestn perinatol i pediatri*. Moscow, 2005; 78.)
  23. Малиновская В.В. Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. М: Медицина, 1996; 117–134. (Malinovskaya V.V. Features of the interferon system in ontogenesis. *System of interferon in norm and pathology*. Moscow: Meditsine, 1996; 117–134.)
  24. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М: Медицина 1996; 385. (Stephanie D.V., Veltischev Yu.E. Immunology and immunopathology in children. Moscow: Meditsine, 1996; 385.)
  25. Белова О.Н. Клинико-иммунологические критерии диагностики сепсиса у новорожденных недоношенных детей. Автореф. ... дисс. к.м.н. М, 1987; 24. (Belova O.N. Clinical and immunological criteria for diagnosis of sepsis in newborn preterm infants. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 1987; 24.)
  26. Коваль Г.С. Клинико-иммунологические критерии риска развития и обоснование тактики терапии инфекционно-воспалительных заболеваний у глубоко недоношенных детей. Автореф. ... дисс. к.м.н. М, 1998; 22. (Koval G.S. Clinico-immunological criteria of risk of the development and the substantiation of tactics of treatment of infectious-inflammatory diseases of small premature infants. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 1998; 22.)
  27. Зенина О.М., Кушнарева М.В., Кешишян Е.С. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59: 5: 56–57. (Zenina O.M., Kushnareva M.V., Keshishyan E. S. The phagocytic activity of blood neutrophils in children of early age for prevention of respiratory infection in the closed group. *Ros vestn perinatol i pediatri* 2014; 59: 5: 56–58.)
  28. Кешишян Е.С., Деметьева Г.М., Мешкова Е.Н. и др. Эффективность применения препарата виферон у детей первого года жизни. Новые перспективы применения препаратов интерферона в педиатрии и гинекологии. Использование препарата ВИФЕРОН® в клинической практике. Сборник трудов научно-практической конференции. С.-Петербург, 1997; 9–11. (Keshishyan E.S., Demytyeva G.M., Meshkova E.N. et al. The effectiveness of the drug Viferon in children the first year of life. New perspectives for the use of interferon in Pediatrics and gynecology. The use of the drug VIFERON® in clinical practice. *Proceedings of scientific-practical conference*. St. Petersburg, 1997; 9–11.)
  29. Котлюков В.К., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М. и др. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой. Педиатрия 2007; 4: 25–29. (Kotlikov V.K., Kuzmenko L.G., Blokhin B.M. et al. Features of immune status in often chronically ill children of early age with bronchial asthma. *Pediatriya* 2007; 4: 25–29.)
  30. Кушнарева М.В., Зенина О.М., Кешишян Е.С., Карахан Н.М. Состояние местного иммунитета слизистой носа при различных вариантах профилактики респираторной инфекции у детей раннего возраста в закрытом коллективе.

- Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59: 5: 28–29. (Kushnareva M. V., Zenina O. M., Keshishyan E.S., Karakhan N.M. The state of local immunity of the nasal mucosa at various options of prevention of respiratory infection in young children in closed group. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59: 5: 28–29.)
31. *Владимирова А.В.* Пути оптимизации вскармливания недоношенных новорожденных группы высокого риска. Автореф. ... дисс. к.м.н. М, 1999; 23. (Vladimirova A.V. Optimization of feeding preterm infants at high risk. Avtoref. diss. ... k.m.n. Moscow, 1999; 23.)
  32. *Куваева И.Б., Ладодо К.С.* Микроэкологические и иммунные нарушения у детей. М: Медицина, 1991; 240. (Kuvaeva I. B., Ladodo K. S. Microecological and immune disorders in children. Moscow: Meditsine, 1991; 240.)
  33. *Котлуков В.К., Кузьменко Л.Г., Блохин Б.М. и др.* Иммунореабилитация детей раннего возраста с цитомегаловирусной инфекцией, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции. Педиатрия 2007; 1: 45–52. (Immunorehabilitation of children of early age with cytomegalovirus infection associated with the syndrome of bronchial obstruction. Pediatriya 2007; 1: 45–52.)
  34. *Гаджиева Х.Х., Кушнарева М.В., Кешишян Е.С. и др.* Характеристика местного иммунитета кишечника у недоношенных новорожденных детей при различных видах вскармливания. Рос вестн перинатол и педиатр 2012; 57: 1: 8–12. (Gajiyeva H.H., Kushnareva M.V., Keshishyan E.S. et al. Characteristics of local immunity of the intestine in preterm infants under different feeding types. Ros vestn perinatol i pediatri 2012; 57:1: 8–12.)
  35. *Ahrens P., Zielen S., Kitz R., Hofmann D.* Die Differentialzytologie der bronchoalveolaren Lavage bei gesunden Kindern im Vergleich zu Kindern mit Kolonisation von pneumotropen Erregern. Pneumologie 1997; 51: 2: 99–103.
  36. *Godfrey S, Avital A., Maayan C. et al.* Yield from flexible bronchoscopy in children. Pediatric Pulmonology 1997; 23: 4: 261–269.
  37. *Виноградова Т.В., Чуслеева А.А., Варламов Е.Е. и др.* Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите. Рос вестн перинатол и педиатр 2014; 59:1:76–81. (Vinogradova T.V., Chuslyeva A.A., Varlamov E.E. et al. The modern evaluation of the cytokine status of children with atopie dermatitis. Ros vestn perinatol i pediatri 2014; 59:1: 76–81.)
  38. *Саакян Ю.В., Елизарова В.М., Виноградова Т.В., Пампура А.Н.* Значение антимикробных пептидов при заболеваниях полости рта у детей с бронхиальной астмой. Российский стоматологический журнал 2015; 1: 52–56. (Saakyan Yu.V., Elizarova V. M., Vinogradova T. V., Pampura A.N. The value of antimicrobial peptides in diseases of the oral cavity in children with bronchial asthma. Rossijskij stomatologicheskij zhurnal 2015; 1: 52–56.)
  39. *Clarke M., Neuton P.W., Klapper P.E. et al.* Child – hood encephalopathy i viruses, immune response and outcome. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 6: 294–306.
  40. *Evans S.E., Tuvin M.J., Dickey B.F.* Inducible innate resistance of lung epithelium to infection. Ann Rev Physiol 2010; 72: 413–435.
  41. *Михайлова З.М.* Становление иммунной системы и состояние иммунной реактивности при патологических процессах у детей. Вестник АМН СССР 1985; 6: 712. (Mikhaylova Z.M. The Formation of the immune system and the immune reactivity in pathological processes in children. Vestnik AMN SSSR 1985; 6: 712.)
  42. *Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др.* Интерферон при гриппе и других острых респираторных инфекциях у детей: современные возможности лечения и профилактики. Детские инфекции 2014; 3: 62–64. (Chebotareva T. A., Zaplatnikov A.L., Zakharova I.N. et al. Detskie infekzii 2014; 3: 62–64.)
  43. *Виколов Г.Х.* ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста. РМЖ 2015; 17: 1032–1037. (Vikulov G.H. Acute respiratory viral infections, influenza and herpes: what is common and what is the difference in diagnosis and treatment. View clinical immunologist and infectious disease specialist. RMG 2015; 17: 1032–1037.)
  44. *Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чуслеева А.А., Пампура А.Н.* Особенности цитокинового профиля у детей раннего возраста с множественной непереносимостью пищевых белков. Рос аллергол журн 2012; 5: 76–78. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chuslyeva A.A., Pampura A.N. The Features of cytokine profile in infants with multiple food protein intolerance. Ros allergol zhurn 2012; 5: 76–78.)
  45. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы. Москва: ГЭОТАР, 2005; 368. (Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers. Moscow: GOETAR, 2005; 368.)
  46. *Alsharifi M., Müllbacher A., Regner M.* Interferontype-I responses in primary and secondary infections. Immunol Cell Biology 2008; 86: 3: 239–245.
  47. *Fensterl V., Sen G.C.* Interferons and viral infections. Biofactors 2009; 35: 1: 14–20.
  48. *de Veer M.J., Holko M., Frevel M. et al.* Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays. J leukocyte biol 2001; 69: 6: 912–920.
  49. *Moiseeva O., Mallette F.A., Mukhopadhyay U.K. et al.* DNA Damage Signaling and p53-dependent Senescence after Prolonged  $\beta$ -Interferon Stimulation. Mol Biol Cell 2006; 17: 4: 1583–1592.
  50. *Takaoka A., Hayakawa S., Yanai H. et al.* Integration of interferon-alpha/beta signalling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence. Nature 2003; 424: 6948: 516–523.
  51. *Vareille M., Kieninger E., Edwards M.R. et al.* The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. Clin Microbiol Rev 2011; 24: 1: 210–229.
  52. *Us D.* Cytokine storm in avian influenza. Mikrobiol Bul 2008; 42: 2: 365–380.
  53. *Graso G., Muscettola M., Bocci V.* The Physiological Interferon response 1. Proc Soc Exper Biol Med 1983; 173: 2: 276–280.
  54. *Захарова И.Н., Торшкоева Л.Б., Заплатников А.Л. и др.* Особенности системы интерферона при острых респираторных инфекциях и клинико-иммунологическая эффективность модифицированной интерферонотерапии у детей раннего возраста. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия 2011; 1: 70–72. (Zakharova I. N., Torshkhoueva L. B., Zaplatnikov A. L. et al. Features of the interferon system in acute respiratory infections and clinical and immunological efficacy of a modified interferon therapy in children of early age. EНffektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya 2011; 1: 70–72.)
  55. *Чеботарева Т.А., Каряева С.К., Малиновская В.В. и др.* Особенности иммунитета часто болеющих детей: иммунодефицит или транзиторные нарушения. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55: 4: 70–74. (Chebotareva T. A., Karaeva S. K., Malinovskaya V. V. et al. Features of immunity frequently ill children: transient or immunodeficiency disorders. Ros vestn perinatol i pediatri 2010; 55: 4: 70–74.)
  56. *Мазанкова Л.Н., Наср Мохсен Абдульхамид, Крючкова Г.В. и др.* Клинико-иммунологическая характеристика менингита гемофильной этиологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2010; 55: 3: 100–105. (Mazanikova L.N., Nasr Mohsen Abdulhamid, Kryuchkova V.G. et al. Clinical and immunological characteristics of Haemophilus influenzae meningitis. Ros vestn perinatol i pediatri 2010; 55: 3: 100–105.)
  57. *Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. и др.* Цитокиновый статус и эффективность иммунобиологической терапии при ротавирусной инфекции у детей. Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и ин-

- фекции 2014; 24: 1: 6. (Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maikova I.D. et al. Cytokine status and efficiency of immunobiological therapy of the rotavirus infection in children. *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции* 2014; 24: 1: 6. 57.)
58. *Абатуров А.Е.* Роль интерферонов в защите респираторного тракта. Часть 1. Каскад возбуждения системы интерферонов. *Здоровье ребенка* 2007; 5: 8: 10. (Abaturov A.E. *Zdorovye rebenka* 2007; 5: 8: 10.)
59. *Чернова Т.М., Тимченко В.Н.* Современные аспекты противовирусной терапии ветряной оспы у детей. *Детские инфекции* 2011; 3: 58–61. (Chernova T.M., Timchenko V.N. *Modern aspects of antiviral therapy of varicella in children. Detskie infekcii* 2011; 3: 58–61.)
60. *Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Знаменская А.А. и др.* Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Лечащий врач* 2011; 1: 13–20. (Kharlamova F.S., Uchaykin V.F., Znamenskaya A.A. et al. *Treatment and prevention of acute respiratory infections in frequently ill children. Lechaschiy vrach* 2011; 1: 13–20.)
61. *Biron С.А.* Interferons- $\alpha/\beta$  as immune regulators – a new look. *Immunity* 2001; 14: 661–664.
62. *Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Майкова И.Д. и др.* Цитокиновый статус и эффективность цитокинотерапии ротавирусной инфекции у детей. *Фарматека* 2015; 4: 297: 73–74. (Mazankova L.N., Chebotareva T.A., Maikova I.D. et al. *Cytokine status and efficiency of cytokine therapy of rotavirus infection in children. Farmateka* 2015; 4: 297: 73–74.)

Поступила 02.03.16.