

*На правах рукописи*

Погорелова Ольга Олеговна

**Обоснование и эффективность новых методов патогенетической  
терапии острых респираторных инфекций у детей**

14.01.09 – инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Научный руководитель:**

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор **ГОРЕЛОВ Александр Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Шамшева Ольга Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор,  
*заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России;*

**Калюжин Олег Витальевич** – доктор медицинских наук, профессор,  
*профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России.*

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет Дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_»\_\_\_\_\_2018 года в \_\_\_\_\_час. на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (111123, г.Москва, ул.Новогиреевская, д.3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_»\_\_\_\_\_2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Респираторные заболевания остаются самой распространённой патологией человека. Их постоянный рост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. Глобализация усиливает риск распространения этих заболеваний, способствует возникновению новых инфекций, которые быстро передаются и плохо поддаются традиционной терапии [Караулов А.В., Ликов В. Ф., 2004]. По данным ВОЗ, ежегодно острыми респираторными инфекционными заболеваниями болеет каждый третий житель планеты. У детей до 3-х лет они составляют 65% всех регистрируемых заболеваний, а часто болеющие дети, это – 1/4 детского населения, болеют от 4-х до 12-ти раз в год [Богомильский М. Р., Гаращенко Т. И., Радциг Е. Ю. и др. 2000].

Неуклонный рост заболеваемости, связанный с респираторными инфекциями, обусловлен многими причинами, в том числе, отсутствием адекватной массовой иммунопрофилактики и иммунореабилитации, снижением естественной резистентности населения к инфекциям под влиянием факторов, которые оказывают неблагоприятные воздействия на физиологические, адаптационные возможности организма и на иммунную систему [Кирилличева Г. Б., Соловьёва М. С., Горелов А. В., Плоскирева А. А., 2006].

Несмотря на сложную организацию и совершенство слизистых оболочек, бактериальные и вирусные патогены нередко успешно преодолевают все барьеры, проникают во внутреннюю среду организма и вызывают заболевания. У детей причиной частых респираторных инфекций является незрелость иммунной системы в целом и, в частности, местного иммунитета, снижена способность организма к выработке интерферона, снижено содержания sIgA, лизоцима [Караулов А. В., 2017, Ликов В. Ф., 2004, Калюжин О. В., 2014].

Одним из важных факторов, влияющих на мукозальный иммунитет, являются микроорганизмы, населяющие слизистые. За последние годы получено множество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих иммуномодулирующее действие представителей нормальной микрофлоры (регуляция развития центральных и периферических органов иммунной системы, стимуляция фагоцитарной активности макрофагов, стимуляция выработки интерферона, регуляция синтеза цитокинов, стимуляция синтеза иммуноглобулинов, регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов). Таким образом, становится очевидно, что при уменьшении количества нормальной микрофлоры на слизистых оболочках снижается её иммунорегулирующая функция, что даёт основание для развития иммунного дисбаланса на слизистых оболочках, а вместе с тем и невозможность возникновения адекватного иммунного ответа. Поэтому обеспечение колонизационной резистентности также является одной из важнейших функций нормальной микрофлоры слизистых оболочек [Хорошилова Н. В., 2003, Медведева Е.А., 2017].

Разработка и внедрение пре-, мета- и пробиотиков в клиническую практику является наиболее перспективным направлением в терапии широкого круга заболеваний [А. И. Хавкин, 2006]. Эти препараты всё чаще характеризуются как средства, обладающие иммуномодулирующей активностью и повышающие неспецифическую резистентность организма. Однако, фундаментальных основополагающих исследований в этой области не проводилось, и вопросы об иммунологической эффективности данных препаратов, особенно мета- и пребиотиков, остаются дискуссионными, что подчёркивает необходимость проведения исследований в данном направлении.

Одним из факторов неблагоприятного течения и исходов ОРВИ у детей является неадекватная терапия, в частности, необоснованное применение антибиотиков. Необходимость изменения тактики ведения борьбы с респираторными инфекциями давно

уже очевидна. В настоящее время доминируют представления, согласно которым без адекватной иммунокоррекции невозможно достичь успеха в лечении респираторных инфекций. Известно, что лизоцим (эндогенный и алиментарный) является одним из древнейших факторов неспецифической защиты организма. Лизоцим и лизоцимсодержащие препараты применяются для восполнения дефицита эндогенного лизоцима. Они обладают широким спектром фармакологической активности и биологического действия. Доказан иммуномодулирующий механизм действия лизоцима, заключающийся в нормализации функций нейтрофилов и макрофагов, клеточных и ряда гуморальных факторов иммунитета. Препарат повышает адаптационные возможности организма, его противоинфекционную и антитоксическую резистентность. Особый интерес представляют данные о его регулирующем эффекте в отношении кишечной микрофлоры [Хавкин А. И., 2006]. В то же время проблема использования этой группы препаратов у детей в остром периоде ОРИ, в частности, влияние их на мукозальный иммунитет, не изучена.

Таким образом, к числу перспективных терапевтических направлений в лечении острых респираторных заболеваний следует отнести использование метабиотиков и лизоцимсодержащих препаратов, однако их место и роль в лечении данной патологии окончательно не ясны.

### **Степень разработанности темы исследования**

Основанием для проведения диссертационного исследования являлась высокая распространенность ОРИ у детей, наличие нерешенных вопросов диагностики и терапии, особенно касающихся вопросов местного иммунитета и колонизационной резистентности микрофлоры ротоглотки. Существенный вклад в изучение проблем иммунологической дезадаптации, состояния микрофлоры и вопросам терапии ОРИ у детей внесли А.Г. Боковой, А.В. Горелов, Ю.В. Лобзин, В.Ф. Учайкин, Л.В. Феклисова, А.В. Караулов и другие. В работах данных ученых показано значение местного иммунитета в патогенезе ОРИ у детей, подняты вопросы развития дезадаптационных состояний, однако вопросы терапевтической коррекции в данных трудах не рассматриваются. Особое значение в обеспечении противоинфекционной защиты принадлежит микрофлоре, что было продемонстрировано в исследованиях таких авторов, как Н.В. Хорошилова, В.К. Ильин, А.И. Волоин, Г.В. Виха, Б.А. Шендеров, Е.А. Медведева. Авторами было показано, что нарушения в системе микробиоценоза слизистых оболочек запускают каскад процессов, приводящих к развитию иммунного дисбаланса, клиническими проявлениями которого является развитие воспалительных процессов, в том числе носящих хронический характер, что клинически выражается в развитии рецидивирующих ОРИ у детей и низкой эффективности традиционной противовоспалительной терапии. При этом комплексные терапевтические подходы к коррекции топических нарушений местного иммунитета и микрофлоры ротоглотки при ОРИ у детей до настоящего времени не разработаны.

В связи с этим, учитывая результаты многолетних предыдущих исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом, разработка новых подходов к диагностике и терапии ОРИ у детей приобретает большое значение для науки и практики.

### **Цель исследования**

Оптимизация терапии острых респираторных инфекций у детей на основании изучения патогенетических аспектов изменения состояния колонизационной резистентности микрофлоры ротоглотки и мукозального иммунитета.

### **Задачи исследования**

1. Изучить динамику изменений местного иммунного гомеостаза ротоглотки на фоне острых респираторных инфекций у детей в остром периоде заболевания и периоде реконвалесценции.

2. Оценить метаболическую активность микрофлоры ротоглотки у детей, больных острыми респираторными инфекциями в остром периоде заболевания.
3. Провести сравнительную оценку иммуномодулирующего влияния пробиотиков и метабиотиков с использованием экспериментальной модели.
4. Оценить клиническую эффективность, влияние на состояние мукозального иммунитета, микробиоценоза ротовой полости, прогноз и исходы болезни метабиотика, препарата местной антисептической терапии (гексетидин) и препарата местной иммуностимулирующей терапии, содержащего лизоцим, у детей, больных острыми респираторными инфекциями и разработать оптимальные подходы к патогенетической терапии острых респираторных инфекций у детей.

#### **Научная новизна исследования**

- Установлены неизвестные ранее взаимосвязи между типами проявлений дисбаланса со стороны мукозального иммунитета ротоглотки и клиническими особенностями течения острых респираторных инфекций у детей.
- Раскрыты неизвестные ранее аспекты патогенеза острых респираторных инфекций у детей, заключающиеся в развитии нарушений микробиоценоза (метаболического статуса) ротоглотки, зависящих от возраста и преморбидного фона пациента, а также клинической формы заболевания.
- Сформулирована и научно обоснована новая научная идея, позволившая обогатить научную концепцию о дисфункции мукозального иммунитета ротоглотки при ОРВИ и выявить новые закономерности исследуемого явления, а также разработать новые терапевтические подходы.
- Впервые дано патогенетическое обоснование, в том числе с использованием экспериментальной модели, и проведена оценка эффективности метабиотиков и лизоцима в коррекции нарушений мукозального иммунитета и микрофлоры ротоглотки при острых респираторных инфекциях у детей.
- Разработан новый алгоритм комплексной терапевтической коррекции нарушений мукозального иммунитета и микрофлоры ротоглотки при острых респираторных и рекуррентных инфекциях у детей.

#### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Разработанный в ходе исследования алгоритм оценки типа реагирования мукозального иммунитета ротоглотки при острых респираторных инфекциях позволяет оценивать риски развития неблагоприятного течения инфекции, оптимизировать терапевтическую тактику данной патологии и улучшать исходы заболевания у детей.

Разработанный и внедренный новый алгоритм комплексной терапевтической коррекции нарушений мукозального иммунитета и микрофлоры ротоглотки при острых респираторных инфекциях у детей позволяет снизить риск неблагоприятного исхода, развития повторных инфекций, сократить сроки госпитализации и предложить пути реабилитации пациентов.

#### **Методология и методы исследования**

Методологическая основа диссертационной работы была спланирована на основании поставленной цели исследования и включает применение методов научного познания с целью решения поставленных задач.

Дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов исследования.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. У детей при острых респираторных заболеваниях отмечается 3 типа реагирования системы местного иммунитета, зависящие от возраста (более значимые изменения у детей до 5 лет), преморбидного фона (наиболее выраженные сдвиги, наблюдались в

- группе детей с рекуррентными инфекциями, с сопутствующими заболеваниями ЛОР-органов и аллергической патологией) и течения инфекции (низкие показатели регистрировались у больных пневмониями).
2. Изменения микробиоценоза слизистой ротоглотки при острых респираторных инфекциях у детей затрагивают все структурные компоненты (облигатную, добавочную и транзиторную микрофлору), зависят от возраста пациента (наиболее выраженные нарушения отмечены у детей раннего возраста), формы инфекции (наиболее значимые изменения отмечаются у больных с воспалительными явлениями ротоглотки, сопровождающиеся развитием тонзиллофарингита/обострением хронического тонзиллита), а также преморбидного фона пациента (ЧБД).
  3. Проведенное экспериментальное исследование показало сопоставимость иммуностропных эффектов комбинированных пробиотиков и метабиотиков.
  4. Комплексная топическая терапия острых респираторных инфекций у детей с использованием метабиотика, препарата местной антисептической терапии (гексетидин) и препарата местной иммуностропной терапии, содержащего лизоцим, обеспечивает сокращение сроков купирования основных симптомов заболевания (интоксикация, местные симптомы поражений ротоглотки), длительности пребывания в стационаре, а применение лизоцимсодержащего препарата в периоде ранней реконвалесценции - позволяет нормализовать состояние иммунного гомеостаза и состава микрофлоры ротовой полости.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Степень достоверности результатов проведенного диссертационного исследования обосновывается соответствием его критериям доказательной медицины, достаточным объёмом проведенных наблюдений, репрезентативностью выборок обследованных пациентов. В работе применены современные статистические методы, применение которых соответствует поставленным задачам. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам, подтверждены анализом полученных данных и научно обоснованы.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 3 конгрессах и научно-практических конференциях: 1-й Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням (Москва, 2009 г.) - 2 место в рамках конкурса молодых ученых, 2-й Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням (Москва, 2010г.), 10-й Всероссийский научный форум «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2006г.).

Разработанные рекомендации были внедрены в лечебно-диагностический процесс Детской инфекционной больницы № 5 Департамента Здравоохранения г. Москвы (главный врач Золотавин С.В.), в практику работы инфекционных отделений Государственного автономного учреждения здравоохранения Химкинская центральная клиническая больница (главный врач Власов А.В.).

#### **Публикации**

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 16 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций.

#### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно проведено планирование, организация и проведение исследований по всем разделам диссертации. Осуществлялся отбор и рандомизация пациентов, наблюдение за больными и анализ клинических и лабораторных данных, назначение и контроль проводимой терапии, забор биологического материала для исследования, осуществление экспериментального исследования. Автором разработана схематопогенетической терапии, сделано обобщение, анализ и статистическая обработка

полученных данных, сформулированы научные положения работы, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы для публикаций.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 162 страницах, включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы. Список литературы состоит из 187 источников, в том числе 52 иностранных. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 17 рисунками, 1 схемой.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Общая характеристика исследуемых групп и дизайн исследования**

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора в период с 2006 по 2012 г.г. Для достижения цели и решения поставленных задач под наблюдением находились 240 детей, в возрасте от 1 до 14-и лет со среднетяжелыми формами ОРИ, госпитализированных в профильные отделения ГБУЗ ДИБ №5 ДЗ г. Москвы в период с 2008 по 2010 г.г.

Для решения поставленных задач были сформированы соответствующие группы пациентов (таблица 1) и проведено экспериментальное исследование (таблица 2).

Таблица 1. Описание дизайна исследования и групп пациентов в клиническом исследовании.

Исследуемые препараты	Группы сравнения			Дизайн исследования
	Всего	Основная	Сравнения	
	Число пациентов	Число пациентов	Число пациентов	
Метабиотик	60	30	30	Проспективные сравнительные рандомизированные исследования
Лизоцимсодержащий препарат	60	30	30	
Гексетидин	60	30	30	
Лизоцимсодержащий препарат + Гексетидин	60	30	30	
Всего	240	120	120	

Критерии включения пациентов в исследование по оценке эффективности различных подходов к патогенетической терапии: в исследование включались дети, больные среднетяжелыми формами ОРИ, в возрасте от 1 года до 14 лет, госпитализированные в стационар в течение 3-х суток от момента начала заболевания; наличие, подписанного одним из родителей или законным представителем, информированного согласия при поступлении в стационар по форме, предусмотренной Департаментом здравоохранения города Москвы; отсутствие у пациентов сопутствующей хронической инфекционной патологии (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция и т.п.) и тяжелой сопутствующей патологии (пороки развития, ДЦП, сахарный диабет, сердечная недостаточность и т.п.).

Критериями не включения были: отказ от подписания информированного согласия; участие в других исследованиях за последние 6 месяцев от момента начала данного исследования; обращение за медицинской помощью в поздние сроки заболевания (более 4-х суток с момента начала заболевания).

Выделение групп часто болеющих детей (ЧБД) и эпизодически болеющих детей (ЭБД) проводилось в соответствии с рекомендациями академика РАН А.А. Баранова (2003 г.).

Рандомизация пациентов осуществлялась случайным образом методом чередования распределения пациентов по группам в порядке поступления больных в стационар по четным и нечетным дням.

Все группы сравнения были сопоставимы между собой (по полу, возрасту, этиологии и форме тяжести заболевания, срокам госпитализации, наличию сопутствующей патологии, а так же все пациенты получали одинаковую базисную терапию). Для всех наблюдаемых пациентов было предусмотрено использование одних и тех же методов обследования во всех сравниваемых группах.

Экспериментальный этап исследования включал изучение иммунологической эффективности мета- и пробиотиков у 100 животных (мышь-самцы линий СВА, С57BL/6, Balb/c, NFS массой 16-18 г в возрасте 3 месяцев, полученных из питомника «Столбовая») на базе ГУ НИИ ЭМ им. Н.Ф. Гамалея РАМН совместно с д. м. н. Кирилличевой Г.Б. Изучались монокомпонентные пробиотики (Бифидумбактерин, Лактобактерин), поликомпонентные (Линекс, Аципол) и метабиотик (Хилак форте). Животным препараты вводились per os, разбавленные 1 ml дистиллированной воды. Особи, не получавшие препаратов, составили контрольную группу.

Таблица 2. Описание дизайна исследования и групп в экспериментальном исследовании.

Исследуемые препараты	Группы сравнения	
	Экспериментальная	Контроль
	Число особей животных	Число особей животных
Метабиотик	15	5
Бифидумбактерин	15	5
Лактобактерин	15	5
Линекс	15	5
Аципол	15	5
Всего	75	25

Все животные были одного веса, возраста, состояния. Рандомизация осуществлялась случайным образом по мере отлова животных. Забой животных производился через сутки. Были проведены исследования мазков крови животных с определением уровня лейкоцитов, соотношения форменных элементов крови, определение активности фермента 5-нуклеотидазы в крови и перитонеальном экссудате животных.

#### Методы исследования

Клиническое наблюдение за больными проводили с момента поступления в стационар и до выписки из него и включало ежедневное клиническое наблюдение с фиксацией параметров жизнедеятельности и течения инфекции.

Методы этиологической диагностики ОРИ включали исследования мазков из зева и носа на выделение антигенов РС- вируса, аденовируса, вирусов парагриппа и гриппа методом прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) на основе поликлональных антител производства Санкт -Петербурга НИИ гриппа РАМН у 220 детей и ПЦР- тестирование на наличие нуклеиновых кислот респираторных вирусов у 40 детей проведено в центре молекулярной диагностики ФГУН ЦНИИЭ ( зав.отделом к. м. н. Шипулин Г.А.).

Клинико-лабораторное обследование включало в себя: общий анализ крови, общий анализ мочи (у 240 детей), бактериологическое исследование мазков наложений на миндалины, слизи из носа и ротоглотки на наличие токсигенной дифтерийной палочки (у 60 детей), биохимический анализ крови (по показаниям проведен 24 пациентам), УЗИ, ЭКГ, рентгенография (по показаниям). Для оценки состояния мукозального иммунитета ротоглотки был изучен в динамике (в первые сутки госпитализации, и в периоде реконвалесценции - 10-14-21 день лечения) уровень секреторного IgA в слюне методом



ИФА с использованием набора реагентов ИФА для количественного определения уровня sIgA (ООО «Прогрессивные Био-Медицинские Технологии г. Москва) у 112 детей, совместно с к.м.н. С.Ю. Канониной, ст. науч. сотрудником лаборатории аллергодиагностики ГУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова РАМН. Исследование состояния микрофлоры ротовой полости методом газожидкостной хроматографии выполнено совместно с д.м.н. Ардатской М.Д. (Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации). У 93 детей было исследовано количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне дважды, в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции (10-14-21 сутки).

### Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21-96с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя расчет и анализ среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m), медианы (Me), 95% доверительного интервала (ДИ). Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE).

Оценка достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами осуществляли поэтапно: проверка допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа, расчет уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , высоко достоверными - при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , недостоверными при  $p > 0,05$ . Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью точного двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5 [А. Петри, 2003].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РОТОГЛОТКИ И ФАКТОРОВ НА НЕЕ ВЛИЯЮЩИХ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХУ ДЕТЕЙ

### Оценка состояние мукозального иммунитета у детей при острых респираторных инфекциях

У 112 детей, больных ОРИ, проведено изучение одного из главных факторов мукозального иммунитета - уровня секреторного IgA в слюне при поступлении в стационар и в периоде ранней реконвалесценции 7-14-21день. Изучение динамики изменений местного иммунного гомеостаза ротоглотки на фоне острых респираторных инфекций у детей показало, что у детей при ОРИ отмечалось 3 типа реагирования системы местного иммунитета – снижение, повышение и нормальный уровень. У большинства пациентов – 70% отмечалось снижение местного иммунитета на фоне ОРИ, при этом у 17% детей отмечался абсолютный дефицит sIg A (рис.1).

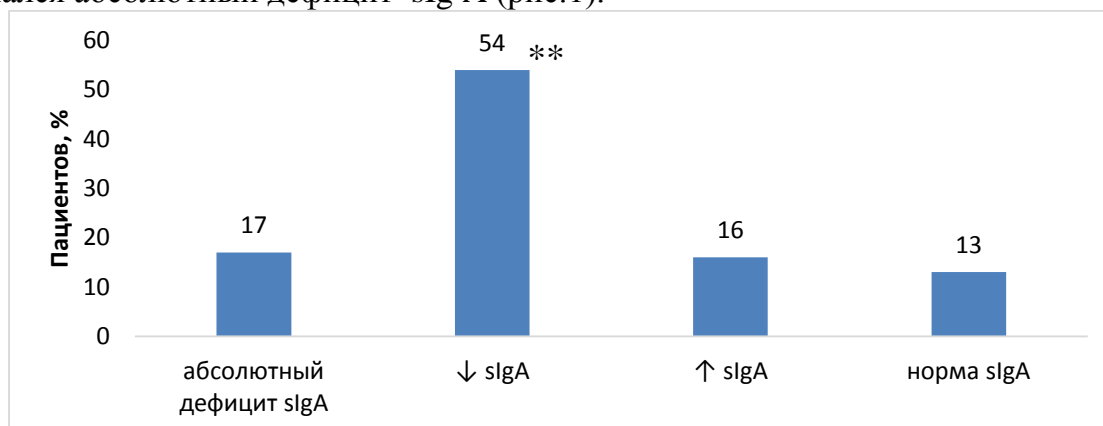


Рис. 1. Частота встречаемости различных изменений уровня sIgA в слюне у детей при ОРИ (\*p<0,01, \*\*p<0,01)

Выраженность изменений местного иммунитета при ОРИ зависели от возраста. Наиболее значимые изменения уровня sIgA были у детей до 7 лет – более чем у половины отмечалось снижение, а у детей 1-4 лет достоверно чаще выявлялся абсолютный дефицит (рис.2).

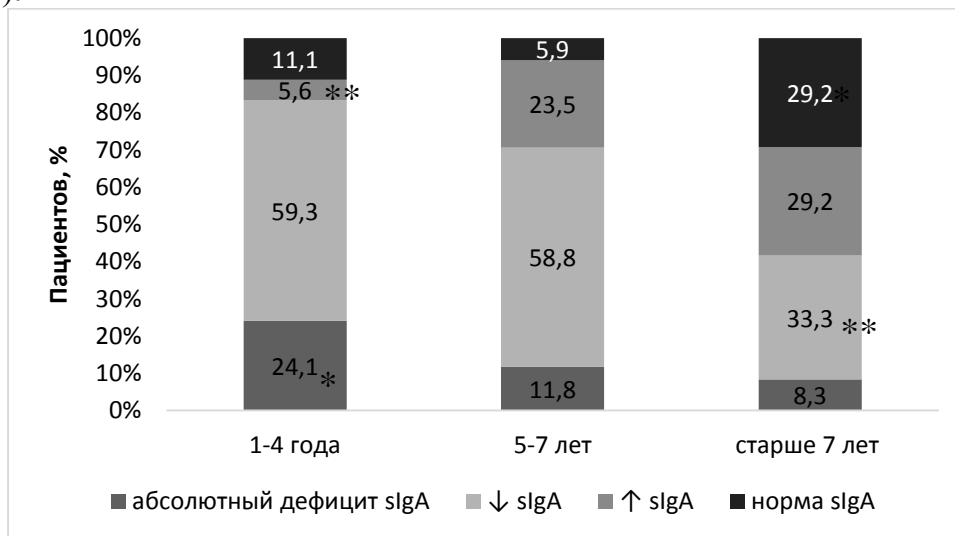


Рис.2. Уровень sIgA у детей различного возраста при ОРИ (\*p<0,01, \*\*p<0,01)

Уровень sIgA зависел от особенностей преморбидного фона – у ЧБД он был снижен в два раза по сравнению с эпизодически болеющими детьми (ЭБД), при этом у ЧБД в случае развития пневмоний данный показатель характеризовался значительным снижением. Гиперергическое повышение отмечалось при хронической патологии ЛОР-органов (рис.3).

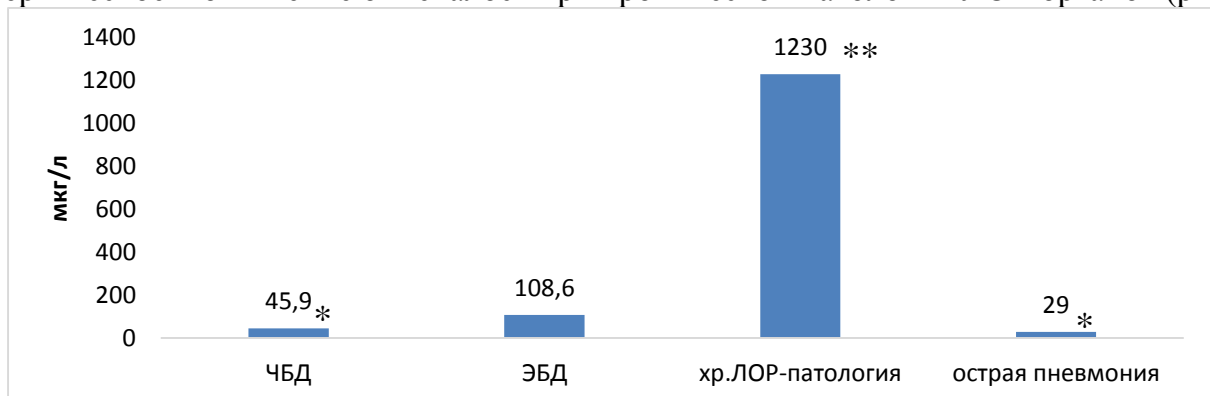


Рис.3. Уровень sIgA у детей в зависимости от характеристик преморбидного фона при ОРИ (\*p<0,01, \*\*p<0,01)

Низкий уровень мукозального иммунитета коррелировал с риском развития осложнений – они встречались достоверно чаще при его снижении у ЧБД (рис.4).

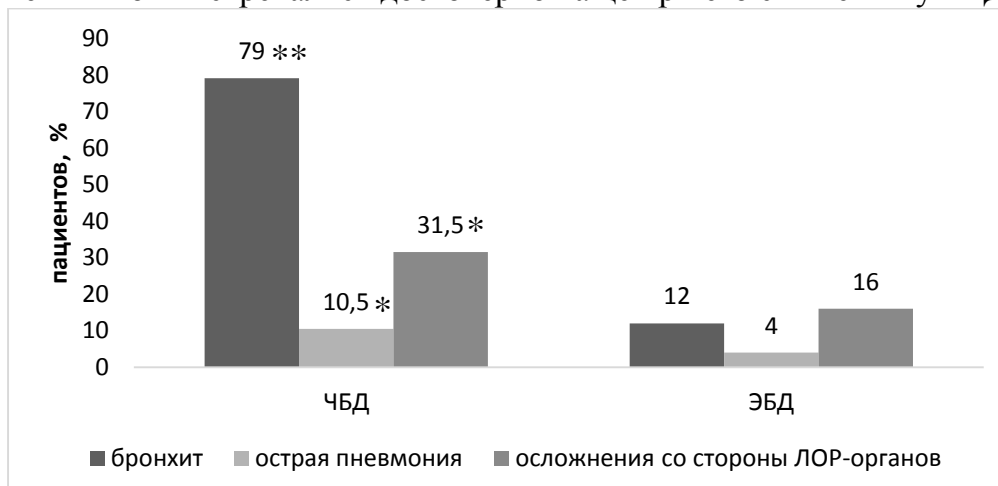


Рис.4. Частота развития осложнений у пациентов с разным состоянием мукозального иммунитета (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

Таким образом, при ОРИ у детей можно выделить 3 типа реагирования системы местного иммунитета – снижение sIgA (дефицит), повышение sIgA (гиперстимуляция) и сохранение показателей в рамках возрастной нормы. Наиболее значимые изменения уровня sIgA наблюдаются у детей раннего возраста (до 5 лет), ЧБД и у пациентов с сопутствующими заболеваниями ЛОР-органов.

### **Метаболический статус микрофлоры слизистой оболочки ротоглотки у детей при острых респираторных инфекциях**

У 93 детей, больных ОРИ, при поступлении в стационар проводилось исследование микрофлоры слизистой оболочки ротоглотки методом ГЖХ-анализа с определением количественного и качественного содержания короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне. По возрастному составу представлены следующие возрастные группы 1-2 года -10 (10%) детей, от 3-5 лет-30 человек (32%), 5-7 лет- 35 (37%), старше 7 лет-18 (19%) детей.

Установлено, что у больных ОРИ, исходно наблюдается снижение (в 2,5раза -  $0,39 \pm 0,09$  мг/г) абсолютной концентрации короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) по сравнению с нормой ( $1,01 \pm 0,05$  мг/г). Это свидетельствует о сниженной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной (облигатной) микрофлоры полости рта и глотки в результате внедрения вируса и развития воспалительного процесса.

Оценка метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей при ОРИ показала значительные отклонения, демонстрирующие дестабилизацию системы микробиоценоза у детей на фоне ОРИ (рис.5).

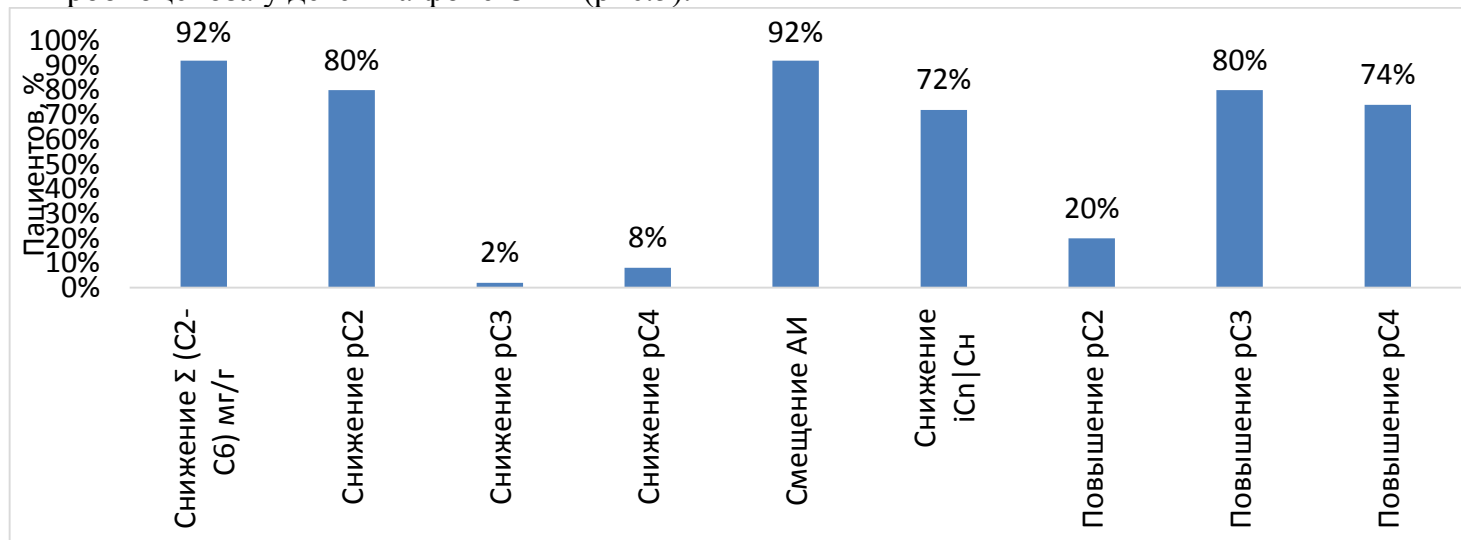


Рис. 5. Частота встречаемости изменений в метаболическом статусе ротоглотки у детей при ОРИ

При исследовании профилей отдельных КЖК выявлено повышение относительного содержания пропионовой кислоты (до  $0,182 \pm 0,006$  ед.) у 80% больных при снижении уровня уксусной кислоты (до  $0,797 \pm 0,007$  ед.). Данный факт может говорить об увеличении численности и активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий и др. Однако, у 20% пациентов до лечения отмечено повышение в основном уровня уксусной кислоты (до  $0,878 \pm 0,008$  ед.), что может быть связано с активизацией аэробных микроорганизмов (стрепто-, стафилококков и др.), относящихся к факультативной и остаточной микрофлоре. При этом в обоих случаях нарушение качественного состава микроорганизмов сопровождалось снижением активности и численности представителей облигатной, в том числе молочнокислой флоры (в частности бифидобактерий, лактобактерий).

При изучении суммарного относительного содержания изокислот ( $p(\text{изоCn})$ ) у больных ОРИ отмечено исходное их снижение, свидетельствующее о снижении протеолитической активности  $\alpha$ - и анаэробных популяций факультативных и остаточных микроорганизмов в остром периоде заболевания.

Результаты изучения значений анаэробных индексов, отражающих окислительно-восстановительный потенциал среды, также представлены в таблице 1, из которой видно, что исходно у всей группы пациентов ОРИ наблюдается смещение значений АИ в область отрицательных значений по сравнению с нормой ( $-0,272 \pm 0,008$  ед при норме  $-0,208 \pm 0,009$  ед.).

Для пациентов с острым тонзиллитом характерно смещение значений АИ в область отрицательных значений по сравнению с нормой ( $-0,355 \pm 0,011$  ед. при норме  $-0,208 \pm 0,009$  ед.), 8-ми кратное снижение абсолютного содержания коротко-цепочечных жирных кислот (КЖК) в слюне в остром периоде ( $0,14 \pm 0,06$  vs  $1,01 \pm 0,05$  мг/г), повышение относительного содержания пропионовой (до  $0,194 \pm 0,007$  ед.) и масляной (до  $0,056 \pm 0,005$  ед.) кислот. УЧБД отмечается снижение относительного содержания пропионовой, уксусной и масляной кислот. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении численности и активизации анаэробного звена микрофлоры на фоне снижения активности и численности представителей облигатной, в том числе молочнокислой флоры. При изучении отношения суммы изокислот к кислотам с неразветвленной цепью у ЧБД выявлено исходное снижение данного показателя, что может быть обусловлено истончением слоя приэпителиальной защиты и муцинообразованием (рис.6).

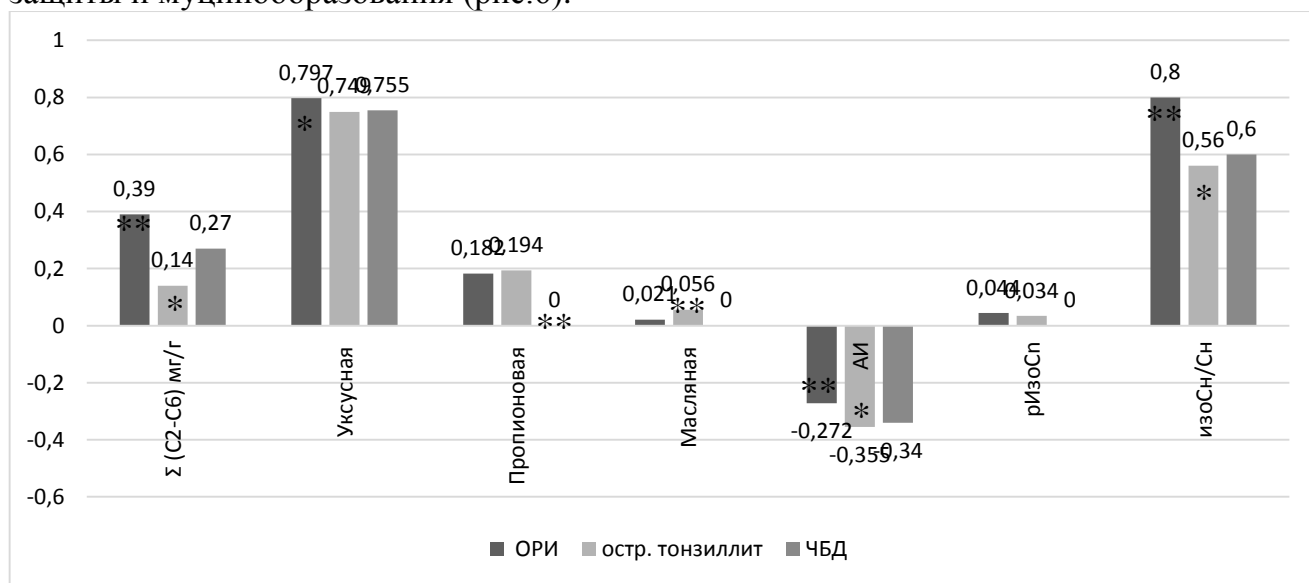
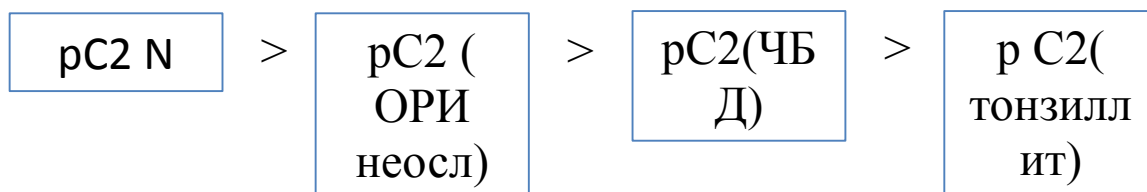


Рис.6. Метаболическая активность микрофлоры ротовой полости у детей при неосложненных ОРИ, острых тонзиллитах и у ЧБД при ОРИ(\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

Оценка метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей при различных формах заболевания и в зависимости от преморбидного фона показала закономерность изменения состояния микробиоценоза – наиболее значимые отклонения по всем параметрам отмечались у ЧБД и при острых тонзиллитах (схема 1).



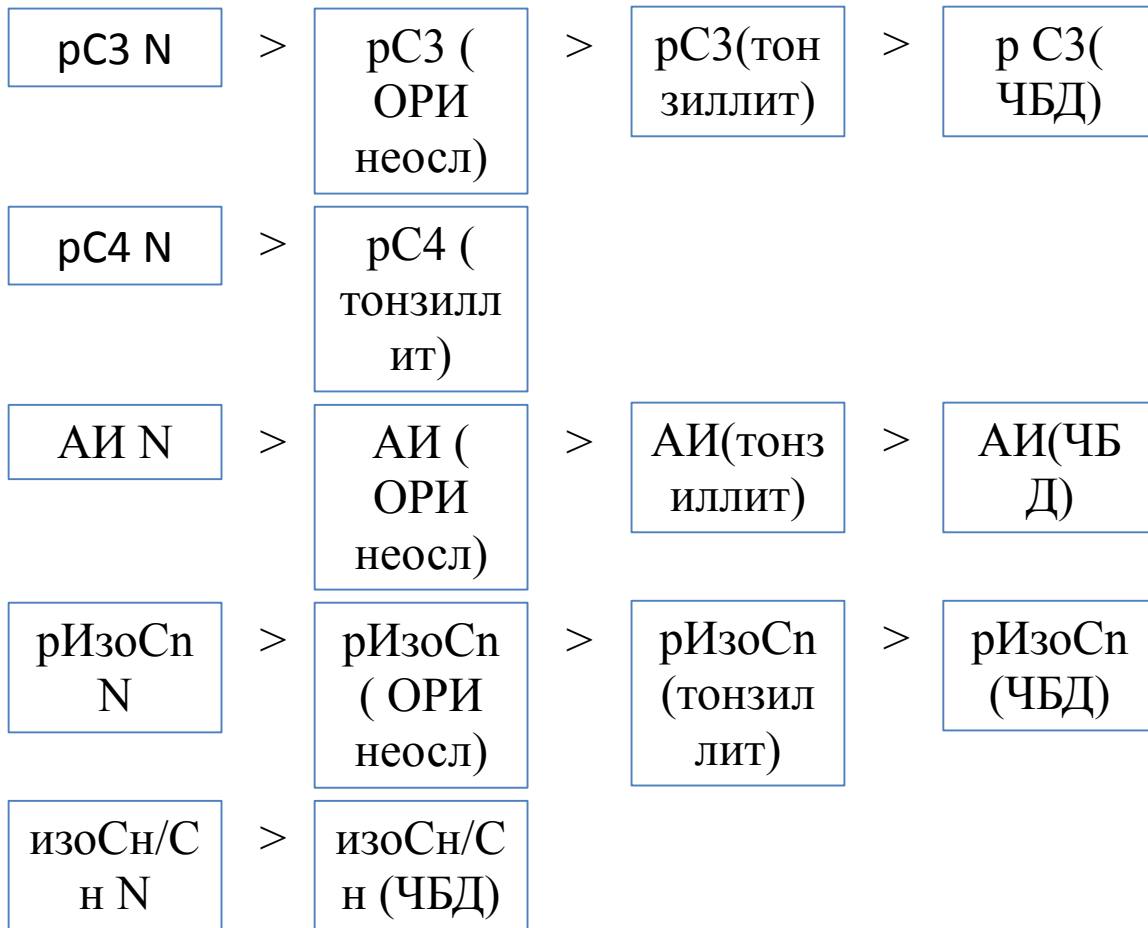


Схема 1. Закономерности изменений состояния метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей при ОРИ

Оценка метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей разного возраста показала, что наиболее выраженные изменения отмечались в группе детей от 1 до 5 лет. Результаты изучения абсолютного содержания КЖК в слюне у детей раннего возраста демонстрируют исходное снижение в 3,9 раза абсолютной концентрации КЖК по сравнению с нормой (Норма > ОРИ  $(1,01 \pm 0,05 > 0,26 \pm 0,07 \text{ мг/г})$ ), а также в 1,5 раза по сравнению с группой детей старшего возраста. Это свидетельствует как о нарушении утилизации данных кислот эпителиоцитами, так и может являться следствием измененной активности и численности различных популяций микроорганизмов индигенной микрофлоры полости рта (рис.7).

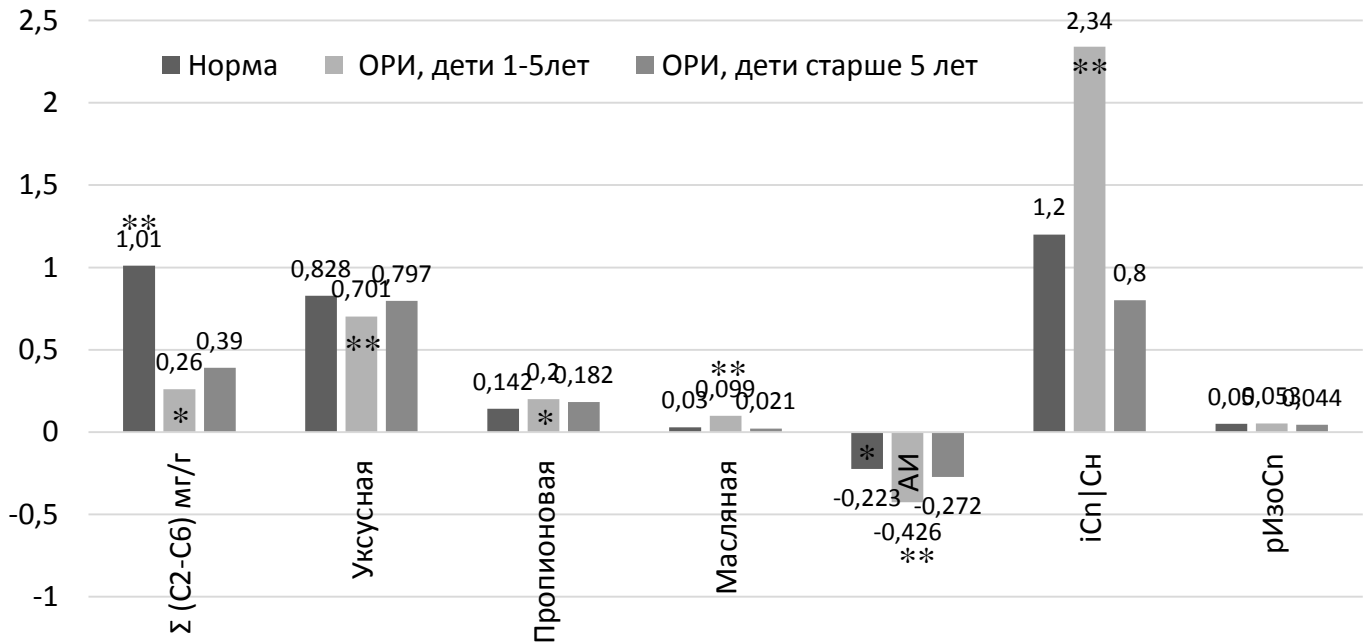


Рис.7. Концентрации КЖК (С2-С6), значений анаэробных индексов, суммарного относительного содержания изо kisлот р(изоСn), (iCn/Cn) у больных ОРИ в различных возрастных группах(\*p<0,01, \*\*p<0,01)

Оценка метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей с различным преморбидным фоном выявила закономерность изменения состояние микробиоценоза – наиболее значимые отклонения по всем параметрам отмечались у детей 1-5 лет (схема 2).

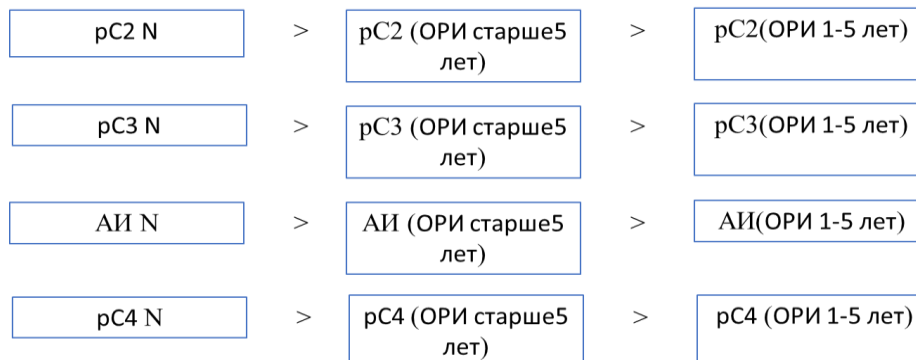


Схема 2. Закономерности изменений состояния метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей разного возраста при ОРИ

Таким образом, у детей, больных ОРИ из разных, наблюдаемых нами, групп в остром периоде заболевания выявлены изменения микробиоценоза слизистой ротоглотки, которые касаются показателей постоянной, добавочной и транзитной микрофлоры. Наиболее выраженные нарушения отмечены у детей раннего возраста, у больных с острыми тонзиллитами/обострением хронического тонзиллита, а также у ЧБД.

### ОЦЕНКА ИММУНОТРОПНОГО ВЛИЯНИЯ ПРОБИОТИКОВ И МЕТАБИОТИКОВ НА ПРИМЕРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Для оценки иммунотропных свойств про- и метабиотиков *in vivo* было проведено изучение монокомпонентных пробиотиков (Бифидумбактерин, Лактобактерин), поликомпонентных (Линекс, Аципол) и метаболических (Хилак форте). Исследование проводили на мышах инбредных линий.

У подопытных животных было получено снижение относительного содержания лимфоцитов в периферической крови и повышение уровня гранулоцитов. Полученные нами данные позволяют говорить о развитии у подопытных животных реакции активации после получения пробиотика, т.к. достоверных изменений в остальной формуле крови не получено.

Назначения метабиотиков и пробиотиков оказывает сопоставимое иммунотропное влияние (рис.8).

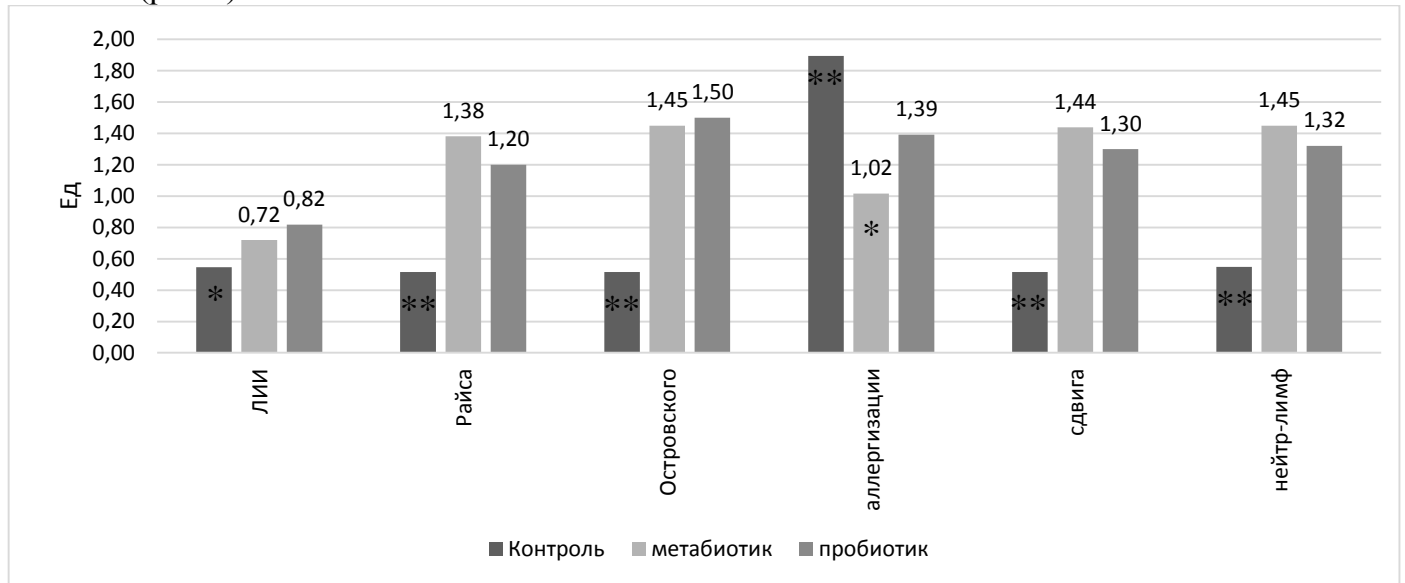


Рис.8. Значение лейкоцитарных индексов при терапии мета- и пробиотиками у мышей инбредных линий (\* $p<0,01$ , \*\* $p<0,01$ )

Результаты изучения активности 5'-нуклеотидазы в перитониальных макрофагах мышей C57Bl/6 показали повышение уровня фермента при применении пробиотиков и метабиотика (рис.9).

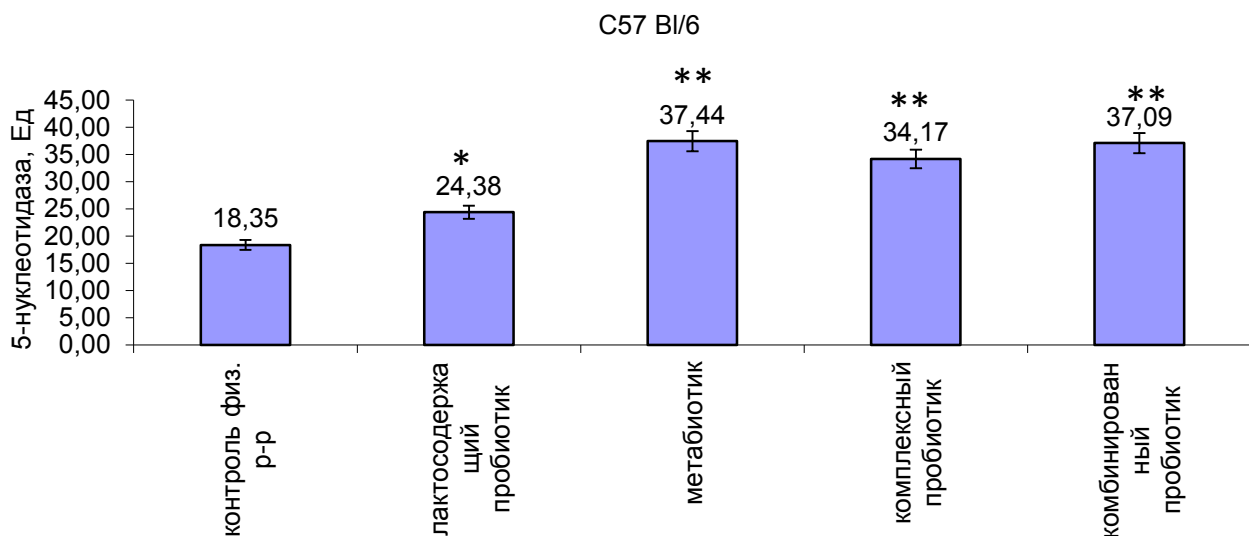


Рис.9. Уровень 5-нуклеотидазы у мышей линии C57Bl/6 при применении различных про-метабиотиков (\* $p<0,01$ , \*\* $p<0,01$ )

Таким образом, на примере биологической модели были доказаны иммунотропные эффекты метабиотика, сопоставимые с эффектами комплексных пробиотиков.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ПОДХОДОВ К ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОРИ У ДЕТЕЙ

### Оценка эффективности метабиотика в лечении острых респираторных заболеваний у детей

Под наблюдением находились 60 больных, со среднетяжелыми формами ОРИ в возрасте от 1 года до 5 лет, госпитализированных в профильные отделения ДИБ №5 г. Москвы.

Включение в стартовую терапию ОРИ метабиотика показало клиническую эффективность - сокращались длительность гиперемии ротоглотки ( $4,8\pm 0,7$  против

5,6±0,6сут. в группе сравнения,  $p<0,005$ ), ринита ( $4,7 \pm 0,6$  против  $6,4 \pm 0,9$ сут.,  $p<0,001$ ), а также кашля – ( $4,6 \pm 0,9$  и  $5,9 \pm 1,2$ сут.,  $p<0,01$ ).

Анализ характера течения заболевания в сравниваемых группах больных показал, что на этапе стационарного лечения осложнения основного заболевания чаще регистрировались в группе сравнения (рис.10). На фоне антибактериальной терапии, у каждого пятого (20%) больного группы сравнения наблюдались гастроинтестинальные нарушения в виде учащения и изменения консистенции стула, что расценивалось как антибиотикоассоциированная диарея (ААД). В основной группе больных, получавших аналогичные антибактериальные препараты в сочетании с приемом метабиотика, не было отмечено симптомов ААД.

Отмечалась достоверное сокращение сроков стационарного лечения-  $5,3 \pm 0,8$ сут. в основной группе против  $6,7 \pm 0,8$ сут. в группе сравнения ( $p<0,001$ ).

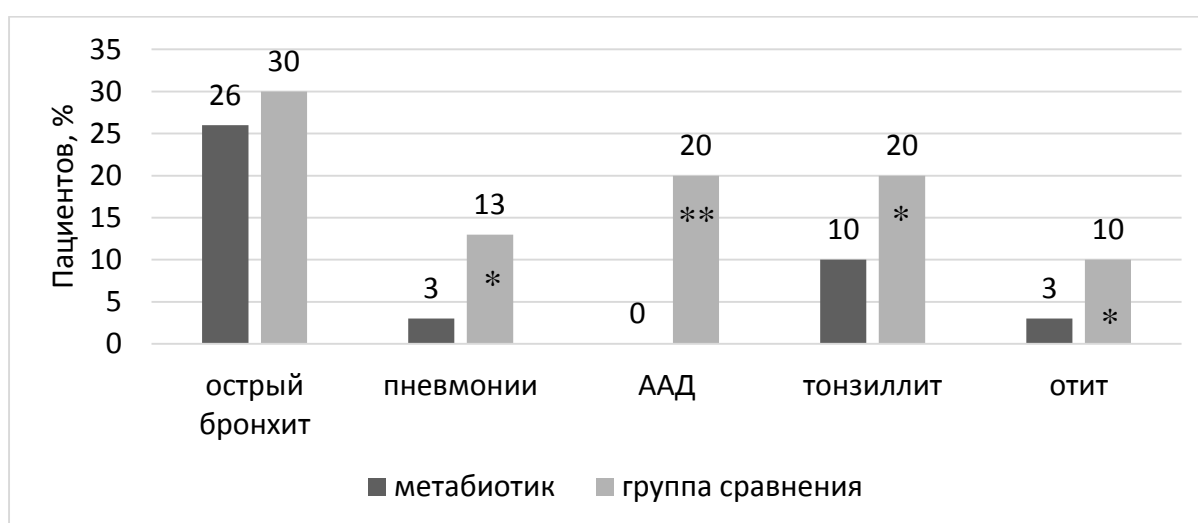


Рис.10. Частота развития осложнений ОРИ в группах сравнения (\* $p<0,01$ ,\*\* $p<0,01$ )

У 45 детей, больных ОРИ, проведено изучение уровня секреторного IgA в слюне, в том числе у 30 детей основной группы и 15 детей группы сравнения. У пациентов, в терапии которых использовался метабиотик, отмечалась нормализация показателей секреторного IgA в периоде поздней реконвалесценции, в то время как в группе сравнения он оставался сниженным (рис.11).



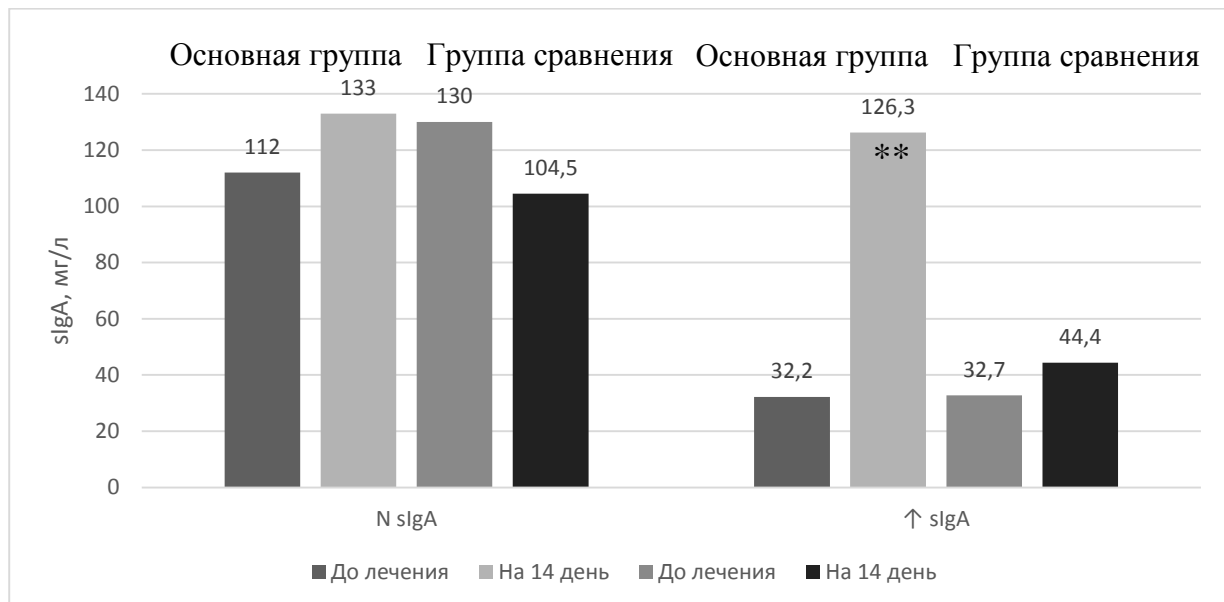


Рис.11. Уровень секреторного IgA в слюне в динамике в группах сравнения (\* $p<0,01$ ,\*\* $p<0,01$ )

Для оценки динамики состава микрофлоры ротоглотки у больных в сравниваемых группах было исследовано содержание КЖК в слюне у 30 детей: на фоне терапии ОРИ метабиотиком (основная группа – 13 человек) и в группе сравнения (17 человек). Включение метабиотика в комплексную терапию приводило к восстановлению окислительно-восстановительного потенциала пристеночной среды и положительным изменениям микробиоценоза полости рта, выражающихся в повышении численности и активности резидентной микрофлоры, снижении активности остаточных штаммов анаэробов, нормализации баланса аэробно/анаэробных популяций микроорганизмов (рис.12).

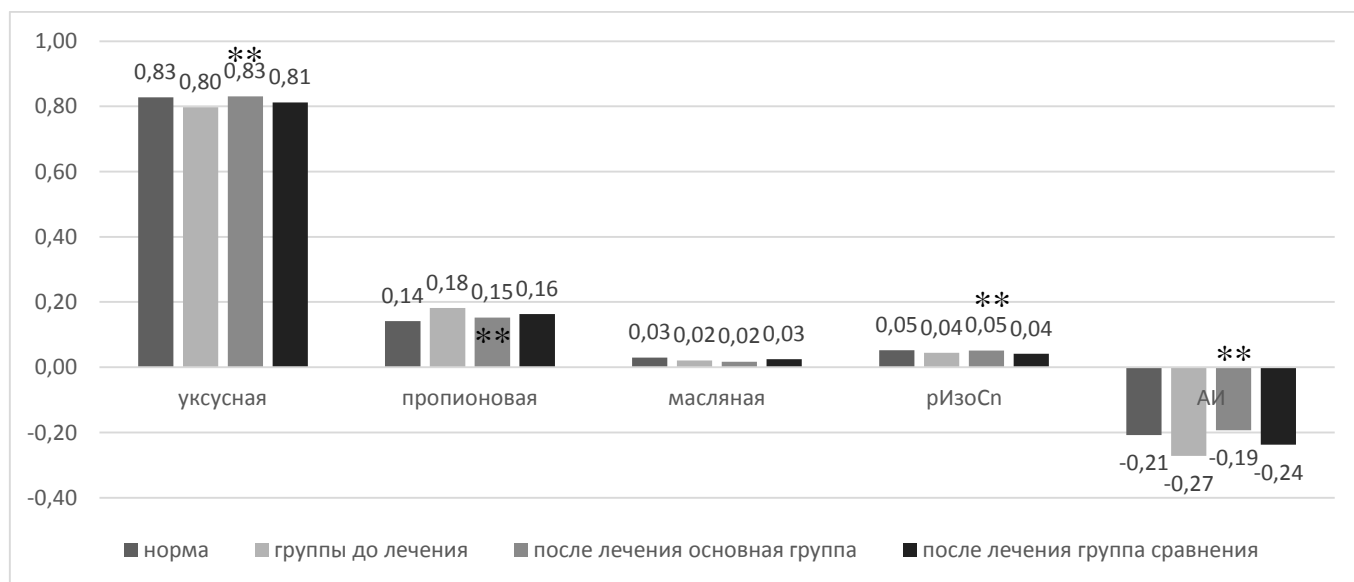


Рис.12. Динамика метаболитной активности микрофлоры ротоглотки у детей в группах сравнения (\* $p<0,01$ ,\*\* $p<0,01$ )

Таким образом, включение метабиотика в комплексную терапию ОРИ способствовало более быстрому купированию основных симптомов заболевания, снижению частоты развития осложнений, сокращению сроков стационарного лечения, восстановлению нормальной микрофлоры ротоглотки, оказывало положительное влияние на состояние мукозального иммунитета.

## Оценка эффективности лизоцимсодержащего препаратов лечения острых респираторных инфекций у детей

Под наблюдением находились 60 детей в возрасте от 3 до 7-и лет, больных среднетяжелыми формами ОРИ: 30 пациентов получали в комплексной терапии лизоцимсодержащий препарат (основная группа), группу сравнения составили 30 детей, получавших базисную терапию.

При анализе динамики регресса клинических симптомов ОРИ в исследуемых группах было установлено, что в основной группе отмечалось более раннее купирование лихорадки ( $3,8 \pm 1,2$  и  $4,96 \pm 1,1$  сут. соответственно,  $p < 0,001$ ), вялости ( $2,3 \pm 1,2$  и  $3,9 \pm 1,1$  сут. соответственно,  $p < 0,001$ ), снижения аппетита ( $2,8 \pm 0,9$  и  $4,3 \pm 1,3$  сут. соответственно  $p < 0,001$ ), бледности кожных покровов ( $2,9 \pm 1,1$  и  $4,6 \pm 1,2$  сут. соответственно,  $p < 0,001$ ). У пациентов основной группы достоверно быстрее исчезали катаральные явления: гиперемия слизистой ротоглотки - на  $4,8 \pm 0,7$  день, затруднённое носовое дыхание - на  $4,7 \pm 0,7$  день, ринорея - на  $4,6 \pm 0,6$  день, кашель - на  $6,2 \pm 0,9$  день, в то время как в группе сравнения данные симптомы сохранялись -  $6,9 \pm 0,9$  дней,  $6,85 \pm 0,5$  дней,  $6,3 \pm 0,6$  дней,  $7,34 \pm 1,1$  дней, соответственно ( $p < 0,001$ ). Включение лизоцимсодержащего препарата в комплексную терапию ОРИ обеспечивало благоприятное течение заболевания: у пациентов основной группы реже отмечалось развитие осложнений и как, следствие, они менее нуждались в антибактериальной терапии – 6 (20%) против 19 (63%) ( $p < 0,05$ ).

На фоне проводимого лечения у всех больных основной группы с исходно сниженным sIgA, отмечалось достоверное его повышение - с  $44 \pm 9,3$  до  $241,4 \pm 57,47$  мкг/л ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе сравнения дефицит sIgA сохранялся, что свидетельствовало о снижении местного иммунитета. У детей, имевших до начала лечения повышенный уровень sIgA в слюне, что свидетельствовало об адекватном реагировании защитной системы организма, на фоне проводимого лечения отмечена положительная динамика - нормализации sIgA (снижение с  $1005 \pm 275,5$  до  $299,6 \pm 57,86$  мкг/л), тогда как в группе сравнения отмечалась лишь тенденция к нормализации (снижение с  $1026 \pm 415$  до  $765 \pm 294,9$  мкг/л ( $p > 0,05$ )). Таким образом, динамика содержания секреторного IgA в слюне детей больных ОРИ свидетельствует об опосредованном иммуномодулирующем влиянии лизоцимсодержащего препарата (рис. 13).

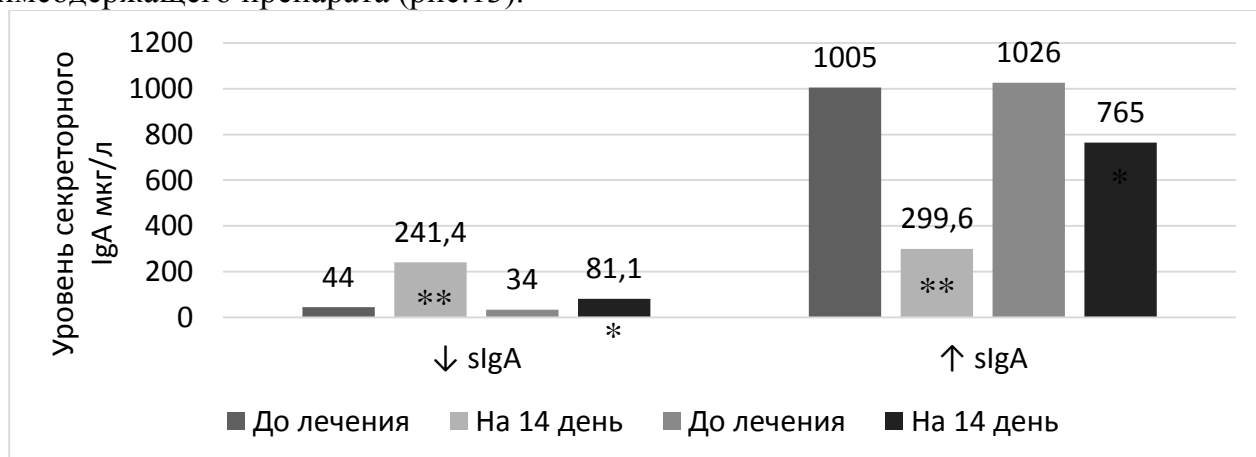


Рис. 13. Уровень секреторного IgA в слюне в динамике в группах сравнения (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

У пациентов ОРИ, получавших лизоцимсодержащий препарат в составе комплексной терапии, после проведенного курса лечения отмечается повышение абсолютного содержания КЖК. Аналогичная динамика отмечена в группе сравнения, что свидетельствует о тенденции к восстановлению функциональной активности и численности микрофлоры, однако, динамика была менее выраженная.

При исследовании профилей отдельных КЖК выявлено повышение относительного содержания пропионовой кислоты (до  $0,182 \pm 0,006$  ед.) у 80% больных при снижении уровня

уксусной кислоты (до  $0,797 \pm 0,007$  ед.). Данный факт может говорить об увеличении численности и активизации анаэробного звена микрофлоры, представленного в основном популяциями микроорганизмов родов *Bacteroides*, пропионибактерий и др. После курса терапии у пациентов основной группы отмечалась нормализация профиля КЖК, что свидетельствует о восстановлении активности облигатной микрофлоры и нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов.

Таким образом, включение лизоцимсодержащего препарата в схему патогенетической терапии ОРИ у детей, способствовало более быстрому купированию симптомов, нормализации показателей мукозального иммунитета и микробиоценоза полости рта.

### **Оценка эффективности гексетидина при острых респираторных инфекциях, протекающих с инфекционно-воспалительными поражениями лимфоидной ткани ротоглотки у детей**

Под наблюдением было 60 детей в возрасте от 5 до 14 лет, у которых ОРИ протекало с поражением лимфоидной ткани ротоглотки (острый тонзиллит/обострение хронического тонзиллита). У 30 детей в качестве патогенетической терапии использовался гексетидин в возрастных дозировках в течение 5-7 дней (основная группа), 30 детей группы сравнения получали базисную терапию.

Эффективность гексетидина была подтверждена клинически – длительность основных симптомов заболевания была достоверно меньше у пациентов основной группы (рис.14).

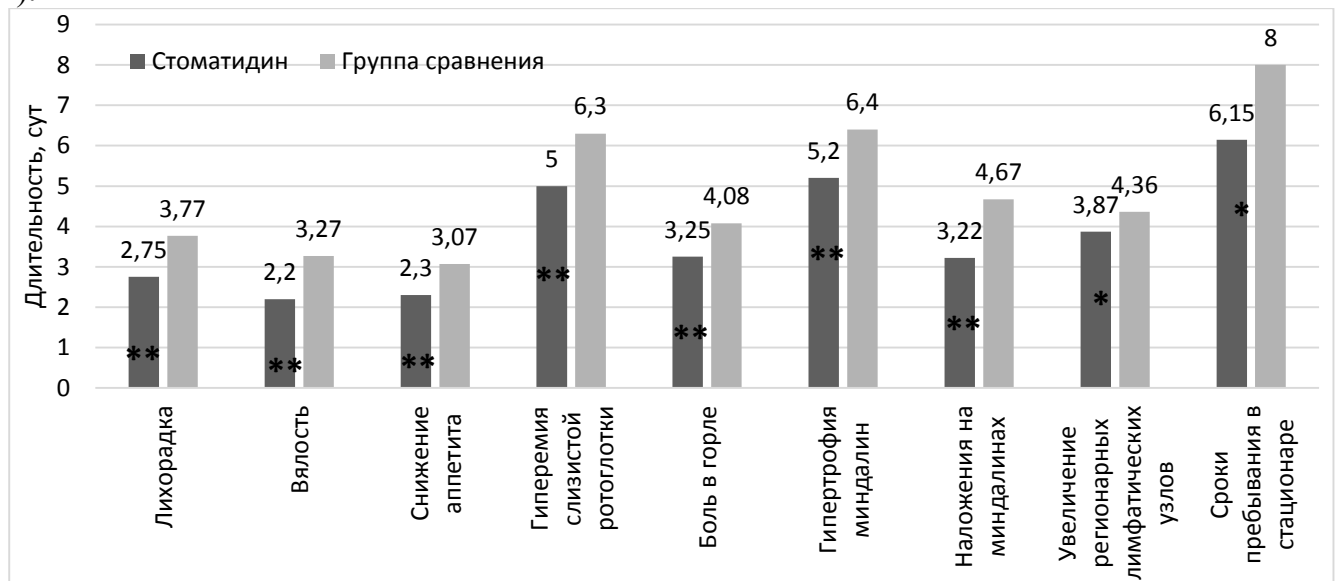


Рис.14. Длительность клинических проявлений ОРИ (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

На фоне терапии гексетидином отмечено достоверное восстановление нормального уровня sIgA к периоду поздней реконвалесценции (рис.15).



Рис.15. Уровень секреторного IgA в слюне в динамике в группах сравнения (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

На фоне терапии гексетидином в основной группе больных наблюдали положительную динамику большинства показателей КЖК. После проведенного курса лечения отмечали тенденция к повышению абсолютного содержания КЖК:  $\Sigma$  (С2-С6) после лечения составила  $0,29 \pm 0,08$  мг/г), свидетельствующее о восстановлении функциональной активности и численности микрофлоры. Констатирована нормализация профиля КЖК, а также смещение показателя АИ в область нормальных значений, отражающее формирование условий для повышения жизнедеятельности и восстановление активности облигатной микрофлоры и нормализации баланса аэробно-анаэробных популяций микроорганизмов. Повышение показателя суммы изокилот к кислотам с неразветвленной цепью у больных, на фоне лечения гексетидином, может свидетельствовать о восстановлении муцинового слоя и приэпителиальной защиты.

Таким образом, включение гексетидина в схему патогенетической терапии ОРИ, протекающих с инфекционно-воспалительными поражениями лимфоидной ткани ротоглотки у детей способствовало более быстрому купированию симптомов, восстановлению показателей мукозального иммунитета и запуску процессов нормализации состояния микробиоценоза полости рта.

### **Оценка эффективности комплексной терапии гексетидином и лизоцимом острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей и пациентов с хронической патологией ЛОР-органов**

В исследование приняли участие 60 детей, больных ОРИ в возрасте от 5 до 14 лет. Из них 39 пациентов относятся к категории часто болеющих (5 и более эпизодов ОРИ в течение года), а 21 – имели сопутствующие хронические заболевания ЛОР-органов (хронический тонзиллит). У 30 детей в качестве патогенетической терапии использовался комплекс гексетидин+лизобакт в возрастных дозировках (основная группа), курс 10 дней. 30 детей группы сравнения получали базисную терапию.

Клиническая эффективность в основной группе была подтверждена меньшей длительностью основных симптомов заболевания (рис.16).

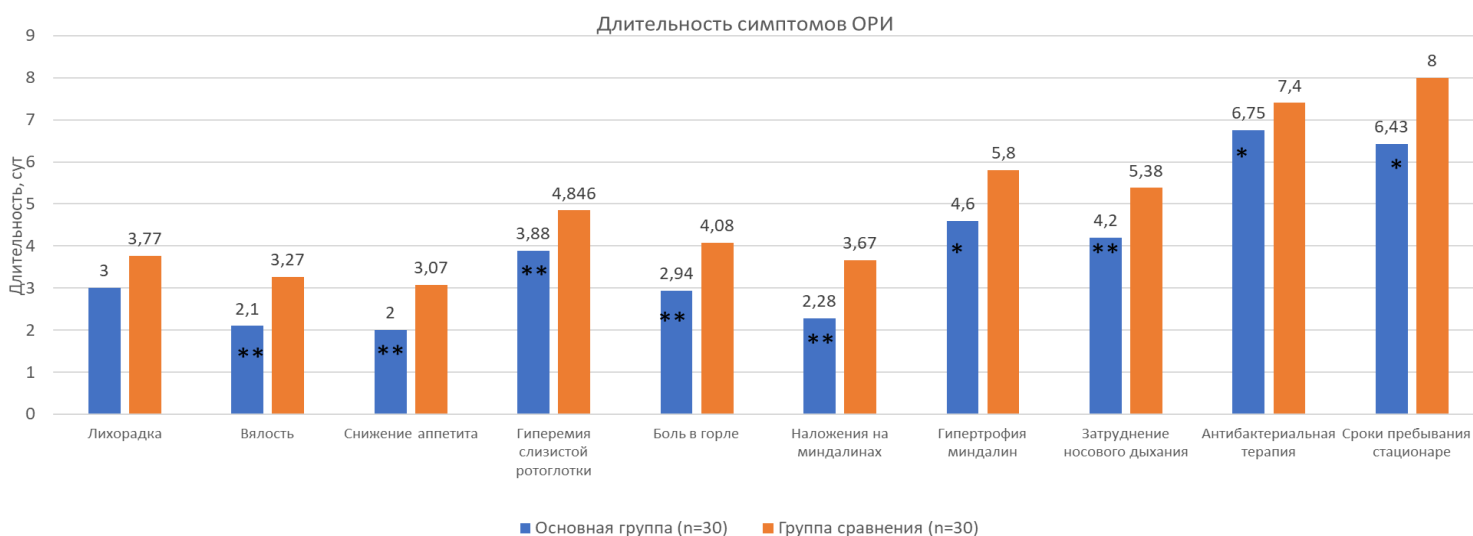


Рис.16. Длительность клинических проявлений ОРИ в группах сравнения (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,001$ )

На фоне комплексной терапии гексетидином+лизоцимом отмечено достоверное восстановление нормального уровня sIgA к периоду поздней реконвалесценции (рис.17), а также нормализация показателей состояния микробиоценоза ротовой полости (рис.18).

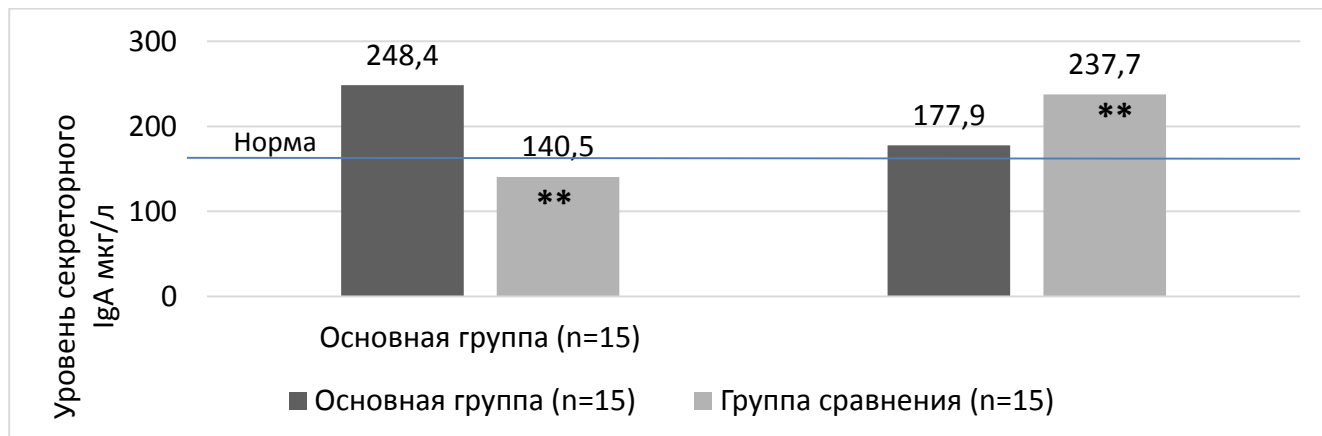


Рис.17. Уровень секреторного IgA в слюне в динамике в группах сравнения (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

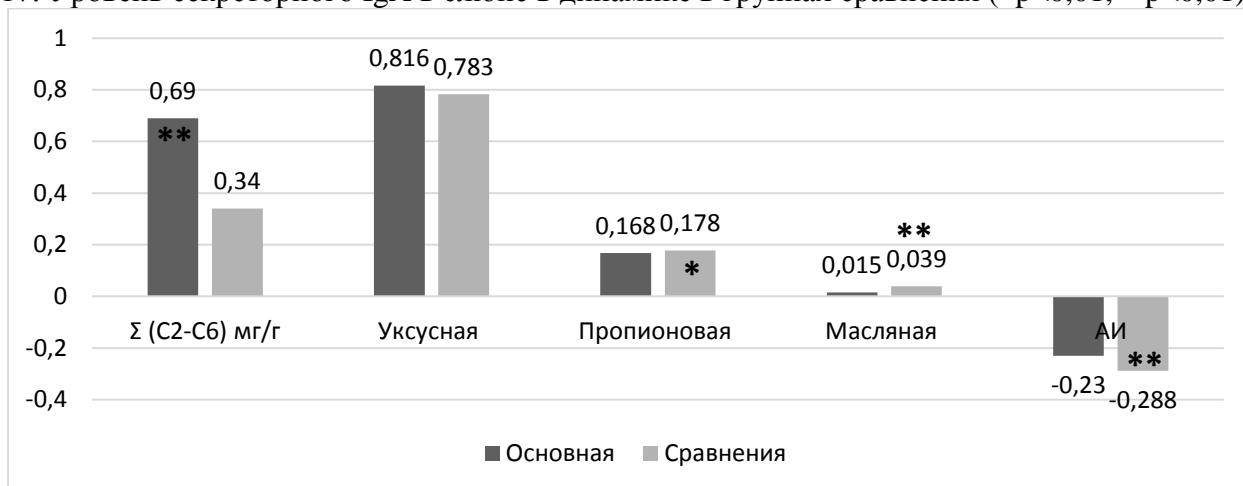


Рис.18. Динамика метаболической активности микрофлоры ротоглотки у детей в группах сравнения (\* $p < 0,01$ , \*\* $p < 0,01$ )

Проведенное исследование позволило разработать схему патогенетической терапии ОРИ у детей (схема 3).



Схема 3. Схема патогенетической терапии ОРИ у детей

Таким образом, комплексная патогенетическая терапия острых респираторных инфекций у детей с использованием метабиотика, гексетидина и лизоцимсодержащего препарата позволяет сократить сроки купирования клинических проявлений ОРИ, уменьшить длительность пребывания в стационаре и позволяет нормализовать состояние иммунного гомеостаза и состава микрофлоры ротовой полости.

## **ВЫВОДЫ**

1. У детей, больных ОРИ, местный иммунный гомеостаз ротоглотки в остром периоде заболевания характеризуется развитием 3 типов реагирования (дефицит, гиперстимуляция и отсутствие отклонений от нормы), а в периоде реконвалесценции динамика изменений показателей мукозального иммунитета зависит от возраста (наиболее выраженные изменения характерны для детей в возрасте до 5 лет) и типа реагирования в остром периоде инфекции.
2. Метаболическая активность микрофлоры ротоглотки у детей, больных острыми респираторными инфекциями в остром периоде заболевания характеризуется снижением активности облигатной флоры и дестабилизацией процессов муцинообразования. Степень нарушений микробиоценоза зависит от возраста пациента (наиболее выраженные нарушения отмечены у детей раннего возраста), формы инфекции (наиболее значимые изменения отмечаются у больных с воспалительными явлениями ротоглотки, сопровождающиеся развитием тонзиллофарингита/обострением хронического тонзиллита), а также преморбидного фона пациента (ЧБД).
3. Иммуносторопное влияние комплексных пробиотиков и метабиотиков, изученное на примере экспериментальной биологической модели, является сопоставимым между собой и заключается в стимулирующем влиянии на систему мононуклеарных фагоцитов.
4. Включение в комплексную патогенетическую терапию метабиотика, препарата местной антисептической терапии (гексетидин) и препарата местной иммуносторопной терапии, содержащего лизоцим, позволяет оптимизировать состояние мукозального иммунитета и микробиоценоза ротовой полости, в том числе в периоде реконвалесценции, а также - сократить сроки заболевания и госпитализации, улучшить прогноз и исходы болезни.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При ОРИ детям раннего возраста, больным с воспалительными явлениями ротоглотки, сопровождающиеся развитием тонзиллофарингита/обострением хронического тонзиллита, а также пациентам с отягощенным преморбидным фоном (ЧБД) показана оценка состояния мукозального иммунитета верхних дыхательных путей, метаболической активности микрофлоры ротоглотки. При установлении дисбаланса со стороны мукозального иммунитета показано назначение патогенетических препаратов с иммуносторопными эффектами (Лизобакт, Хилак Форте).

При ОРИ, требующих проведения АБТ, показано назначение метабиотика курсом 21 день.

При повторных эпизодах ОРИ, а также при наличии у пациента хронической патологии ЛОР-органов (хронический тонзиллит), с целью сокращения сроков клинических проявлений заболевания и снижения повторной респираторной заболеваемости, рекомендовано включать в комплекс лечебных мероприятий патогенетическую терапию- препарат местной антисептической терапии- гексетидин в сочетании с препаратом лизоцима в возрастных дозах курсом 10 дней.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Необходимо дальнейшее изучение структуры изменений микробиоценоза полости рта на фоне ОРИ разной этиологии, а также у пациентов с сопутствующей патологией (ожирение и др.) с использованием молекулярно-генетических методов диагностики.

Полученные данные диктуют необходимость дальнейшего изучения клинической значимости мета- и пробиотиков в терапии и профилактике ОРИ у детей с различным статусом микробиоценоза, что позволит индивидуализировать терапевтические подходы при данной патологии.

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Горелов, А.В. Иммунологические эффекты про- и пребиотических препаратов /А.В.Горелов, Г.Б. Кириличева, М.А. Соловьева, А.А. Плоскирева, О.О. Погорелова// Тезисы Всероссийской научно-практической конференции: Вакцинология-2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней.–Москва.-2006.-С.35.
2. Горелов, А.В. Новый подход повышения эффективности острых респираторных заболеваний у детей /А.В.Горелов, О.О. Погорелова, А.А. Плоскирева, Г.П. Прудникова// Материалы Всероссийской научно-практической конференции: Современные представления об иммунокоррекции. - Пенза.-2008.-С.87.
3. Погорелова, О.О. Оценка эффективности пребиотика метаболитного типа в лечении ОРЗ детей раннего возраста /О.О. Погорелова, А.В. Горелов// Материалы 7-го конгресса педиатров-инфекционистов. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Приложение журнала Детские инфекции. Москва.- 2008.- С.116.
4. Погорелова, О.О. Особенности течения острых респираторных заболеваний у детей в зависимости от исходного уровня секреторного IgA / О.О. Погорелова, А.В.Горелов// Сборник материалов 16-го Съезда педиатров России. Актуальные проблемы педиатрии.-Москва.- 2009.- С. 309-310.
5. Погорелова, О.О.Оценка эффективности лизоцимсодержащего препарата Лизобакт в лечении ОРЗ у детей/О.О. Погорелова, Д.В.Усенко, А.В. Горелов, Г.П. Прудникова// Материалы 1-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва.-30 марта-1 апреля 2009.-С.166.
6. Погорелова, О.О. Эффективность Лизобакта в лечении острых респираторных заболеваний у детей /О.О.Погорелова, Д.В.Усенко, М.Д. Ардатская, А.В. Дикая, А.В. Горелов// Журнал Инфекционные болезни.- 2009.- Том 7.- №1.-С.69-72.\*
7. Горелов, А.В. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона-альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями /А.В. Горелов, Н.М. Грачева, Л.В.Феклисова, О.О. Погорелова //Журнал Инфекционные болезни.- 2009. - Том7.- №3.- С.40-47. \*
8. Погорелова, О.О. К вопросу повышения эффективности терапии острых респираторных заболеваний у детей /О.О.Погорелова, А.В.Горелов, Д.В. Усенко, З.А. Зверева, Л.И. Загузова, Г.П. Прудникова, Х.К. Ализаде, Т.К. Красных // Журнал инфектологии, приложение. -Том1.-№2.- 2009.- С. 53-54.\*
9. Усенко, Д.В. Эффективность Стоматидина при острых респираторных заболеваниях у детей, протекающих с поражением лимфоидной ткани ротоглотки/ Д.В. Усенко, О.О. Погорелова, А.В. Горелов, И.М. Вартамян, М.Д. Ардатская //Журнал Инфекционные болезни -2010.- Том8.- №1.-С.88-91.\*
10. Погорелова, О.О. Новый взгляд на терапию острых респираторных заболеваний у детей. /О.О.Погорелова, А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, З.А. Зверева, И.М. Вартамян// Материалы 2-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва. -29-31 марта 2010.- С. 244.
11. Горелов, А.В. Колонизационная резистентность биотопа ротоглотки у детей при ОРЗ. /А.В.Горелов, О.О.Погорелова, М.Д.Ардатская, И.М. Вартамян.// Материалы 2-го Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням.- Москва.- 29-31 марта 2010.-С.77.
12. Усенко, Д.В. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической лор-патологией/ Д.В.Усенко, О.О.Погорелова, А.В. Горелов, И.М. Вартамян, М.Д. Ардатская // Фарматека.- 2010.- №4.-С.72-76.\*

13. Горелов, А.В. Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: опыт клинического применения препаратов интерферона-альфа./ А.В. Горелов, Л.В.Феклисова, Е.В. Каннер, О.О. Погорелова, Е.Е. Целипанова, Е.В. Черняева //-Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.- 2010.- С.72-80.
14. Погорелова, О.О. Внекишечные эффекты метаболического пребиотика /О.О. Погорелова, А.В.Горелов, Д.В.Усенко, А.А. Плоскирева// Материалы 6 Всероссийской научно-практической конференции: Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема - вчера, сегодня, завтра.Обнинск.- 26-27 октября 2015.- С.51-54.
- 15. Погорелова, О.О. Опыт применения метаболического пребиотика в лечении острых респираторных заболеваний у детей/ О.О. Погорелова, А.В. Горелов, Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева // Вопросы практической педиатрии. -2015.- Том 10.- №4.- С.61-65.\***
16. Погорелова, О.О. Эффективность лизоцимсодержащего препарата Лизобакт в терапии ОРЗ у детей./О.О. Погорелова, Д.В. Усенко, А.В. Горелов, З.А. Зверева// Материалы 13 конгресса детских инфекционистов России Актуальные вопросы инфекционной патологии и профилактики. Москва.- 11-13 декабря 2014.-С.57-58.
- \* - в журнале, поименованном в перечне ВАК, или приравненные к ним.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

НСТ	Гематокрит
HGB	Гемоглобин
PLT	Platelets, тромбоциты в абсолютных числах
RBC	Redbloodcells, эритроциты в абсолютных числах
WBC	Whitebloodcells, лейкоциты в абсолютных числах
АБ	Антибактериальные лекарственные средства
АБТ	Антибактериальная терапия
Абс.	Абсолютное число
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ДИ	Доверительный интервал
Дост.разл.	Достоверность различий
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ККП	Коэффициент корреляции Пирсона
ЛИИ	Лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
КЦЖК	Короткоцепочечные жирные кислоты
НЯ	Нежелательное явление
ОРИ	Острые респираторные инфекции
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
УЗИ	Ультразвуковое исследование
УПФ	Условно-патогенная флора
ЧБД	Часто болеющие дети
ЭБД	Эпизодически болеющие дети
ЭКГ	Электрокардиография