ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК 616.053.2

на правах рукописи

МАМАДЖАНОВА ГУЛЬНОРА СИДИКЖАНОВНА

ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИММУННЫЙ СТАТУС У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук
по специальности 14. 01.08-Педиатрия

Научные консультанты:
д. м. н.,профессор Яцык Г.В.
д. б. н., профессор Тишкова Ф.Х.

Душанбе-2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений 5

Введение 7

Общая характеристика работы 11

Глава 1. Современное состояние вопроса о часто болеющих детях (обзор литературы) 17

1.1. Распространённость и современная характеристика часто болеющих детей 18

1.2 Состояние иммунной системы у часто болеющих детей 27

1.3. Современные подходы к оценке состояния поствакционального иммунитета 34

Глава 2. Материал и методы исследования 47

2.1. Общая характеристика обследованных лиц 47

2.2. Клинико-анамнестический метод 48

2.3. Оценка распространённости часто болеющих детей 49

2.4. Методика оценки иммунологического статуса у часто болеющих детей. ... 50

2.5. Методика оценки качества жизни у часто болеющих детей. 51

2.6. Влияние вакцинации и поствакцинальные реакции у часто болеющих детей 52

2.7. Методика определения специфического иммунитета у часто болеющих детей 53

2.8. Предварительная подготовка к вакцинации часто болеющих детей 55

2.9. Методы статистической обработки материала 56

Глава 3. Распостранённость, факторы риска и клинические особености часто болеющих детей города и села по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра 57

3.1. Распространённость часто болеющих детей города и села по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра. 57

3.2. Факторы риска, способствующие развитию часто болеющих детей. 61

3.3. Клинические проявления заболеваний у часто болеющих детей. 72

Глава 4. Изменения иммунограммы у здоровых и часто болеющих детей..... 85

4.1.Критерии нормы иммунограммы у детей контрольной группы 85

4.2 Иммунный статус у часто болеющих детей 86

4.3. Коррекция лечения заболеваний часто болеющих детей 90

4.4. Иммунограмма часто болеющих детей до и после вакцинации 94

Глава 5. Оценка показателей качества жизни ЧБД до и после лечения 97

Глава 6. Течение вакцинального процесса на клиническое течение заболеваний у часто болеющих детей..... 105

6.1. Характер поствакцинальных реакций у практически здоровых детей. 105

6.2. Характеристика поствакцинальных реакций на пентавалентную, АКДС и АДС вакцины у ЧБДгорода в интеркуррентном периоде без и после предварительной подготовки. 106

6.3.Характеристика поствакцинальных реакций на краснушно-коревую вакцину у ЧБД города в интеркурентном периоде без и после предварительной подготовки. 112

6.4.Влияние пентавалентной вакцины, АКДС, АДС на состояние здоровья часто болеющих детей села в интеркуррентном периоде без и после предварительной подготовки. 115

6.5. Влияние краснушно-коревой вакцины на состояние здоровья часто болеющих детей села без и после предварительной подготовки. 122

Глава 7. Особенности формирования специфического иммунитета у часто болеющих детей на гепатитную, краснушно-коревую и дифтерийную вакцины126

7.1. Динамика антител анти HBsAgy практически здоровых детей, вакцинированных пентавалентной вакциной. 126

7.2. Результаты изучения поствакционального иммунитета против вирусного гепатита «В» у ЧБД привитых пентавалентной вакциной. 127

7.3. Формирование специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи у практически здоровых детей разных возрастных групп города и села..... 131

7.4. Сравнительный анализ формирования специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи у часто болеющих детей разных возрастных группах города и села. 135

7.5.Формирование противодифтерийного поствакционального иммунитета у практически здоровых детей, вакцинированных пентивалентной, АКДС, АДС вакцинами. 141

7.6. Формирование противодифтерийных антител у часто болеющих детей, вакцинированных пентавалентной, АКДС и АДС вакциной. 144

Обсуждение результатов 149

Заключение 178

Список литературы 181

Список сокращений и условных обозначений

АГ-антиген

АКДС – вакцина коклюшно – дифтерийно – столбнячная адсорбированная жидкая

АДС - анатоксин против столбняка и дифтерии

АТ- антитела

ВОЗ -Всемирная организация здравоохранения

ВГВ- вирусный гепатит «В»

ЖКВ-живая коревая вакцина

ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

ИДС-иммунодефицитное состояние

ИФА-иммуноферментный анализ

ИФН- интерферон

ОП-оптическая плотность

ОРЗ-острые респираторные заболевания

ОРИ-острые респираторные инфекции

ОЧБД-очень часто болеющие дети

ПЭП – перинатальная энцефалопатия

РН-реакция нейтрализация

РПИ-расширенная программа иммунизации

РРИ– рекуррентные респираторные инфекции

РТ-Республика Таджикистана

ТНИИПМ–Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины

ФНЖКТ - функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта

ЦНС-центральная нервная система

ЧБД-часто болеющие дети

СД 3- (Т- лимфоциты)

CD 4- (Т- хелперы)

CD 8- (Т- супрессоры)

CD 20- (В- лимфоциты)

CD 25 -(рецептор к IL-2)

CD 75-(рецептор пролиферации**)**

CD 95- (апоптоз)

IgA–иммуноглобулин А

IgM-иммуноглобулин М

IgG-иммуноглобулин G

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. С одной из наиболее представительных групп детского населения, требующих пристального внимания педиатров, являются часто болеющие дети (ЧБД) [Альбицкий В.Ю. 1986,Чупак Э.Л. 2018,Y.Zou 2012]. Термин «часто болеющие дети» появился в медицинской литературе в первой половине 80-х годов прошлого века, обозначая группу детей, выделяемую при диспансерном наблюдении, характеризующуюся более высоким, чем у их сверстников, уровнем заболеваемости. Несмотря на то, что группа ЧБД описана ещё в 1986 году В.Ю.Альбицким и А.А.Барановым, до настоящего времени она представляет большую проблему в педиатрии, как в плане правильной диагностики, так и в плане адекватной терапии. Для того чтобы подчеркнуть особенности течения респираторных инфекций, их затяжной характер, используется термин «часто и длительно болеющие дети» [Коленова И.Е. 2015, Романцов М.Г.2016,Свистушкин В.М. 2014]. В зарубежной литературе используется термин «пациенты с рекуррентными (recurrence-повторный) респираторными инфекциями» (РРИ) [Adrian Trenholm 2016, N.Farshad 2018]. Так в Великобритании, США к группе детей с РРИ относят пациентов, у которых ОРЗ повторяются в течении года более 8 раз [Гиниятова З.М. 2018, Pruikkonen H.2008].

Задача состоит в правильном и своевременном выявлении в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения часто болеющих детей в сочетании с сопутствующими заболеваниями и без таковых. В решении данной задачи необходим опрос, полное клиническое обследование ребёнка и дополнительное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, а также своевременные консультации узких специалистов. По данным ВОЗ ежегодно вирусной инфекцией болеют каждый третий житель планеты. Около 90% этих инфекций поражают верхние дыхательные пути, лимфоэпителиальное кольцо, вызывают воспаление среднего уха, придаточных пазух, в 20–30% случаев осложняются пневмонией либо обострением хронических заболеваний, аллергическими состояниями [Боярская Л.Н. 2011, Гаращенко Т.И. 2011, Rodrigues L. 2011].

Максимальная заболеваемость ОРЗ среди детей России и СНГ отмечается в возрасте от 6 месяцев до 6 лет и составляет от 4 до 6 заболеваний в год. Среди школьников заболеваемость снижается до 2-5 случаев в год, а среди подростков - не превышает 2-4 заболеваний на протяжении года [Авезова Г.С. 2017, Старцева С.Е. 2015|, Bugin S. 2012]. Следует отметить, что аналогичная ситуация констатирована и в Республике Таджикистан [Умарова З.К. 2013].

Частые заболевания способствуют угнетению различных звеньев иммунной системы. Поэтому иммунологический статус ЧБД характеризуется выраженным снижением уровня большинства показателей иммунитета и факторов неспецифической защиты [Нагаева Т.А. 2018, Сарбасова Ж.О. 2018, Jesenak M. 2012, Leiva L.E. 2013].

Весьма актуальным является вопрос о проведении профилактических прививок ЧБД [O'Reilly K.M. 2012]. У них, как правило, нарушен календарь прививок, так как эти дети часто страдают заболеваниями, которые не входят в перечень абсолютных противопоказаний, но часто являются основанием для медицинских отводов на длительное время во избежание возникновения поствакцинальных реакций и осложнений. Это препятствует выполнению Национальной программы иммунизации в Республике Таджикистан [приказ №21; 2008г. МЗ и С.З.Н.РТ]. Отстранение их от прививок значительно увеличивает неиммунную прослойку и способствует росту и более тяжёлому течению таких инфекционных заболеваний, как гепатит, корь, краснуха, дифтерия и др., тем самым заставляет обратить внимание на проблему вакцинопрофилактики часто болеющих детей [Костинов М.П. 2015, Нагаева Т.А. 2018,Cilbert T 2017].

Степень изученности научной задачи

Интерес к проблеме часто болеющих детей напрямую связан с повсеместным ростом заболеваемости и его распространенности во всем мире, в том числе и в Таджикистане, как в городе, так и в сельской местности. Вопрос своевременного выявления факторов риска, способствующих развитию заболеваемости часто болеющих детей и его клиническая оценка возникновения является актуальным, который будет иметь важное научно-практическое

значение. Недостаточно изученным является влияния изменения иммунной системы на течение заболевания часто болеющих детей. Показатели клеточного и гуморального иммунитета позволяют выявить дисбаланс в функционировании различных звеньев иммунитета, которые способствуют дальнейшей хронизации соматической патологии и нарушению качества жизни ребёнка.

Единственным способом снижения заболеваемости инфекциями, управляемыми вакцинацией и предотвращение развития эпидемии на современном этапе является 95% охват населения профилактическими прививками. Это означает, что вакцинации подлежат не только здоровые, но и страдающие различными заболеваниями дети. Специфическая профилактика часто болеющих детей является актуальной задачей особенно в группах риска. Не все иммунизированные часто болеющие дети вырабатывают протективный уровень специфических антител. Остаётся недостаточно изученным поствакцинальный иммунитет у часто болеющих детей.

Большое количество работ посвящены часто болеющим детям, но факторы риска, клинические проявления, иммунный статус, влияние вакцинации, и характер формирования специфического иммунитета ЧБД не достаточно исследованы. Изложенное выше свидетельствует о том, что изучение данных вопросов актуально.

Теоретические и методологические основы исследования

Оценка распространённости проводилась нами по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра. Обследование проводилось круглый год в три этапа, на основании анализа анамнеза жизни, по данным первично-отчетной медицинской документации и анкетирования родителей, методом обращаемости и целевого медицинского осмотра.

Иммунологические исследования проводили методом определения количества популяций лимфоцитов в периферической крови, в соответствии с современной классификацией проводили путем идентификации CD – молекул, экспрессированных на мембране клеток методом непрямой иммунофлюоресценции.

Формирование специфического иммунитета часто болеющих детей на вакцинацию против гепатита «В», дифтерии, к кори и краснухи определялись путём серологического исследования с использованием тестов MurexAnti-HBc (total)-для определения антител класса IgG. Для тестирования IgG антител к кори, IgG антител к краснухи адаптированы и репродуцированы на культурах человеческих диплоидных клеток.

Использовали метод «Реакция нейтрализации в культуре клеток Vero» для определения специфического иммунитета к дифтерии.

Общая характеристика работы

Цель исследования: изучить влияние профилактических прививок на клинико-иммунологическое течение заболеваний у часто болеющих детей города и села РеспубликиТаджикистан, их распространённость, и факторы риска.

Объект исследования.

Нами проведен ретроспективный анализ 600 часто болеющих детей в возрасте от 1 месяцев до 16 лет, обратившихся в городские, сельские центры здоровья, выявленные путем целевого медицинского осмотра и по данным обращаемости. Контрольная группа составит 150 практически здоровых детей.

Иммунный статус у 68 ЧБД и контрольная группа 20 детей.

Качество жизни- 60 ЧБД и контрольная группа-20 детей.

Влияние вакцинации нами определялось 566 часто болеющим детям. Из них 286 без предварительной и 280 детей после проведенной предварительной подготовки.

Оценка иммуногенности вакцины против гепатита «В» и определения напряжённости поствакционального иммунитета проводилась 80 часто болеющим детям города и 86 села, контрольная группа - 70 детей.

Определение напряжённости поствакцинального иммунитета проводилась против дифтерии 50 практически здоровым и 92 часто болеющим детям вакцинированных пентавалентной вакциной, в 16-23 месяца после ревакцинации АКДС, в 6 лет после ревакцинации АДС.

Для тестирования IgG антител к кори, IgG антител к краснухи -146 часто болеющим детям города и 142 детям села.

Предмет исследования

Предметом исследования было влияние профилактических прививок на клиническое течение заболеваний, иммунологический статус у часто болеющих детей города и села Республики Таджикистан.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость, факторы риска, клиническое течение соматических заболеваний и лечение часто болеющих детей в Республике

Таджикистан по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра детей города и села.

2. Изучить некоторые параметры иммунного статуса часто болеющих детей.
3. Оценить качество жизни часто болеющих детей.
4. Определить влияние вакцинации на состояние здоровья часто болеющих детей, особенности течения вакцинального процесса и его исход.
5. Оценить динамику формирования поствакцинального специфического иммунитета у часто болеющих детей.

Методы исследования

1. Проведена выкопировка первичной медицинской документации (ф.112\у, ф. 26)
2. Использованы анамнестические, клинические, лабораторные, (общие анализы крови, мочи и кал и кал на я\глист), бактериологические (посев из носа и зева, крови, мочи, кала) исследования.
3. Определены клеточный и гуморальный иммунитет у ЧБД
4. Определены критерии качества жизни, как у здоровых, так и у ЧБД.
5. Инструментальные (ЭКГ, УЗИ органов и систем, R-графия грудной клетки) по показаниям
6. Проведены серологические исследования: реакция нейтрализации (РН) и иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфического поствакцинального иммунитета.
7. Статистический анализ проводили на ПК с помощью прикладной программы «Statistics 6 ″0″.

Область исследования

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.08- Педиатрия

Этапы исследования

Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. Учитывалась расспространённость, факторы риска, влияние

профилактических прививок на течение соматических заболеваний и иммунный статус у часто болеющих детей города и села, а так же выявление поствакцинальных реакций и выработку специфического иммунитета.

Основная информационная и исследовательская база

В работе была изучена информация (научные статьи журналов, конференций, симпозиумов) о данной патологии у часто болеющих детей, находившихся под наблюдением в течение 12 лет (с 2000 по 2012 годы) на амбулаторном и стационарном лечении в городских и сельских центрах здоровья, городском медицинском центре.

Достоверность результатов диссертации

Подтверждается достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов исследования.

Научная новизна работы

Изучена распространённость часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра в Республике Таджикистан.

Выявлено, что на селе число часто болеющих детей больше, чем в городе.

Определено влияние эндогенных и экзогенных факторов риска, способствующих возникновению и рецидивированию заболеваний у часто болеющих детей преимущественно со среднетяжёлой и тяжёлой степенью.

Выявлено снижение иммунного статуса у ЧБД и достоверно доказано, что после проведенной иммунокоррегирующей терапии и вакцинации он повышается.

Определены особенности качества жизни (КЖ) часто болеющих детей во взаимосвязи с тяжестью заболевания, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. Установлено, что у детей и их родителей показатели качества жизни до лечения были низкие, которые после проведённой терапевтической коррекции достоверно повысились.

По результатам исследования преимущественное число ЧБД перенесли вакцинацию относительно удовлетворительно с минимальными побочными

реакциями. Разработанный алгоритм отражает эффективность предварительной подготовки к вакцинации с улучшением прогноза у ЧБД.

Установлено, что у ЧБД города и села формируется специфический иммунитет на введение вакцин, но сравнительно ниже, чем у детей контрольной группы. Вакцинации ЧБД не противопоказаны, но необходимо их проводить в интеркуррентном периоде, на фоне предварительной подготовки.

Практическая значимость.

Полученные результаты по эпидемиологии часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра позволят определить распространённость их и разработать комплекс мер по улучшению организации практической помощи детям.

Выявленные факторы риска помогут в проведении профилактических мероприятий частых заболеваний у детей, а также повысить их качество жизни.

Изучены клинико-иммунологические особенности заболеваний у часто болеющих детей и предложено введение в лечение ОРЗ препаратов рекомбинантного интерферона - СС2в (виферон) .

Обоснована целесообразность проведения предварительной подготовки часто болеющим детям перед вакцинацией с целью понизить частоту поствакцинальных реакций.

Изучена динамика иммунологических сдвигов у часто болеющих детей и предложены дополнительные схемы вакцинации на введение вакцин.

Формирование специфического иммунитета на пентавалентную и краснушно-коревую вакцину у часто болеющих детей указывает на защищённость от инфекций (корь, краснуха, вирусный гепатит «В», дифтерия).

Положения, выносимые на защиту.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Распространенность ЧБД в городе и на селе Республики Таджикистан.
2. Медико-социальные факторы риска способствуют формированию группы ЧБД.
3. Выявленные клинические особенности течения заболеваний ЧБД связаны с особенностями клеточного и гуморального звена иммунитета,

4. Высокий процент побочных реакций на вакцинацию краснушно-коревой и пентавалентной вакцинами определяет целесообразность проведения предварительной подготовки.
5. Определение у ЧБД степени сероконверсии на вакцинацию против вирусного гепатита «В», кори, краснухи, дифтерии дает основание к проведению иммунокоррекции.
6. У ЧБД на введение вакцин формируется специфический иммунитет, но ниже, чем у здоровых детей.
7. Предварительная подготовка и проведение иммунизации, соответственно календарю профилактических прививок, способствуют формированию поствакцинального иммунитета.

Личный вклад диссертанта

Автором проведён сбор диссертационного материала, анализ и обзор литературы по теме, осуществлён сбор и систематизация первичных клинических данных ретроспективного этапа и стационарного обследования с динамическим наблюдением и лечением, проведение основной части клинического обследования, статистическая обработка материала отбор детей с формированием анализируемых групп, обработка и интерпретация полученных результатов. Общие лабораторные исследования проведены в лабораториях городского медицинского центра, городских и сельских центрах здоровья, иммунологические исследования в Национальном диагностическом центре под руководством заведующей лабораторией иммунологии Рахимовой Т.П. Определение специфического, поствакцинального иммунитета проводилось в лабораториях Таджикского института профилактической медицины под руководством заведующей лаборатории вирусологии д.б.н., профессор Тишковой Ф.М.

Апробация работы и информация об использовании её результатов.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены: на 63-ой годичной научно-практической конференции «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи» с международным участием, 2014 г., Душанбе; 65-ой научно-практической конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино.

«Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире». Душанбе 2015, 66-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино «Внедрение достижений современной науки в медицину». Душанбе 2016г; на 67-ой годичной научно-практической конференции Таджикского государственного медицинского университета им.Абуали ибни Сино «Медицинская наука XXI века Взгляд в будущее»; на VI-съезде Акушер-гинекологов и педиатров Душанбе 2017 и 2018г.г; Конгрессе педиатров стран СНГ Душанбе в 2014 и 2019г. ; на ежегодной научно –практической конференции в ГОУ ТГМУ посвщенной 80-летию университета 2019г. В 2020 г. на заседании кафедры детских болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе 2020, прот. N 3).

Публикации результатов диссертации. По теме диссертации опубликовано 50 печатных работ, в том числе – 29 работ опубликовано в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 214 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики работы, главы материала и методов исследования, 5 глав результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, заключения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 252 источников, из них 121 на русском и 132 на английском языке.

Глава 1. Современное состояние вопроса о часто болеющих детях (обзор литературы)

На сегодняшний день, проблема часто болеющих детей (ЧБД) остаётся одной из наиболее актуальных в области педиатрии. Специалистов беспокоит тенденция к увеличению числа ЧБД, поскольку на их долю приходится 50-60% всех регистрируемых заболеваний. В это число входят дети второй группы здоровья, которые выявляются в ходе диспансерного мониторинга, у которых наблюдаются различные органные и системные нарушения функционального характера. У данной категории детей, чем у их ровестников, наблюдаются острые инфекционные патологии орагнов со стороны органов дыхательной системы, в этиологии которых большую роль играют расстройства компенсаторных механизмов организма [13, 33, 123, 238, 257]. К причинам формирования этой группы детей относят свойственные для данного возраста анатомо-физиологические особенности, включая состояние иммунитета, возникновение вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС), наиболее частое контактирование с пациентами во время организованных мероприятий и т.д. Следует подчеркнуть, что среди болеющих детей в 30-35% случаев наблюдаются такие патологии дыхательной системы, как бронхиты, пневмонии, бронхиальная астма, а также аллергический ринит, которые при этом имеют более тяжёлое течение [5, 88, 177, 236]. Примерно у 40% детей подросткового возраста наблюдаются хронические патологии верхних дыхательных путей, органов ЖКТ, нарушения сосудистой ситемы. Также у данной категории пациентов чаще наблюдаются невротические расстройства, повышенная утомляемость, снижение успеваемости в школе [46, 174, 178, 223]. Профилактика и лечение частых простудных заболеваний у детей раннего возраста, дошкольников и школьников остаётся актуальной медицинской и социальной проблемой [56, 121].

1.1. Распространённость и современная характеристика часто болеющих детей

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются самыми распространенными заболеваниями детского возраста и наносят значительный ущерб здоровью ребёнка [15, 122, 238, 246]. Группу риска детского населения представляют так называемые часто болеющие дети (ЧБД), требующие систематических лекарственных и реабилитационных мероприятий [204, 253, 255]. В 1986 и 2006 годах В.Ю. Альбицким и А.А.Барановым сформулированы критерии часто болеющих детей [1]. Среди новорождённых до 12 месяцев к категории ЧБД относят пациентов, у которых в анамнезе имеются свыше 3-х случаев возникновения острых респираторных заболеваний в течение данного периода, среди детей в возрастной категории от 1 до 3 лет – свыше пяти случаев в течение 1 года; среди детей в возрасте 3-5 лет – свыше 4-х случаев, а у пациентов в возрасте старше 5 лет – свыше пяти случаев [1]. Аналогичные показатели приводят и другие исследователи [56, 123].

Зарубежные специалисты (из Англии и США) в области педиатрии отмечают, что среди здоровых детей в возрастной кактегории 1-3 года в среднем количество случаев заболеваемости ОРЗ в течение одного года доходит до восьми. Если это же это количество превышает 8, тогда следует полагать о рекуррентных инфекционных патологиях органов дыхательной системы. Таким образом, выделение подобной категории пациентов, по мнению различных специалистов в данной области, является целесообразным [11, 148, 167, 196, 232, 235].

Общеизвестно, что организм у детей в возрасте от полугода до 6 лет более подвержен ОРВИ, обусловлено это особенностями онтогенеза у данной категории детей [13, 33, 120, 248].

Большинство авторов выделяют истинный характер синдрома частой заболеваемости и транзиторный. При транзиторном отмечаются следующие особенности: а) наличие более отягощенного генеалогического и биологического анамнеза; б) большая частота заболеваемости (свыше пяти случаев за 1 год),

осложнённое и более длительное течение патологий (более 2-х лет), которые могут приобрести хронический характер [42, 65, 148, 203, 236].

По результатам анализа анкет в исследовании ряда авторов [83,92] ОЧБД составила 23,4% от общего числа часто болеющих детей и 47,5% случаев от общего числа детей, которые ходят в детский сад и школу. Соотношение детей с ЧБД к общему количеству детей доходить до половины случаев. Самое большое количество ЧБД от 47,7% до 75%, зарегистрировано среди детей в возрасте до 3-х лет. В последующих возрастных группах этот показатель, как правило, уменьшается [96].

По мнению ряда авторов [15,22,109], оправданным считается выделение детей с ЧБД на три категории: к первой категории (40%) относятся пациенты с острыми респираторными инфекциями, которые, в основном, имеют лёгкое течение. У детей данной категории отмечается более быстрое выздоровление. У второй категории (20-25%) детей ОРИ протекает с длительным выздоровлением, с волнообразным течением без полной нормализации состояния. Третья категория (30-35%) характеризуется наличием заболеваний со стороны ЛОР-органов, которые являются основным фактора в развитии ОРИ [69, 92, 211].

Другие авторы [30, 85, 98, 224] выделяют 5 групп ЧБД: в 1-ю группу входят дети с преобладающими явлениями аллергии, 2-я группа с неврологической патологией, 3-я группа - дети с первичными вегето-сосудистыми дистаниями, обусловленными врождённым и семейным характером; 4-я группа с преимущественным поражением лимфатической системы с рождения; 5-я дети с преимущественным нарушением обменно-конституционального генеза.

Острые респираторные заболевания считаются провоцирующим фактором обострения персистирующей вирусной патологии инфекционного характера, что приводит к развитию осложнений у пациентов со ниженным иммунитетом. Среди всех заболевших - 50% составляют школьники и, преимущественно, учащиеся начальных классов, при этом у детей старше 10 лет чаще наблюдаются случаи ОРИ по сравнению с детьми младшего возраста - в 2-2,5 раза [52, 96, 246]. Необходимо отметить, что общие затраты на лечение пациентов с частыми ОРИ и

наблюдение за ними составляют большую проблему не только для семьи ребёнка, но и для бюджета страны. Так, по данным ряда авторов [17, 24, 47, 238], финансовые расходы на лечение одного ребёнка с ОРИ, составляют в среднем 3-5 тысяч рублей. При этом финансовые расходы на одного пациента, в которые включено использование базового набора лекарственных средств, могут варьировать от 450 до 3000 рублей.

Многие учёные утверждают, что в общей структуре патологии органов дыхания у детей отмечается превалирование острых инфекционных заболеваний [240,249], удельный вес которых составляет 90% [148,218]. В Российской Федерации только в 2006 г. острые респираторные вирусные инфекции были вывялены у 199850 детей в возрасте до трех лет. Следует также отметить, что данная патология значительно отражается на показателях смертности, и в первую очередь среди детей младшего возраста. Так, показатели заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями и ОРЗ в России среди детей в возрасте до одного года в течение 15 лет (с 1995 по 2000 г.) увеличились на 7% , а показатели смертности повысились на 9-16% [22, 68, 200].

Болезни органов дыхания являются одной из самых актуальных проблем педиатрии, поскольку до настоящего времени они занимают лидирующие позиции в структуре детской заболеваемости. Частые респираторные заболевания представляют серьезную угрозу для здоровья и жизни детей, и обучлоалено это риском возникновения тяжелых расстройств в развитии и функционировании отдельных органов и систем: респираторной системы, органов желудочно-кишечного тракта и др. [203,223,224]. Всё сказанное сопровождается депрессией иммунного статуса и приводит к нарушениям в компенсаторных механизмах. Среди часто болеющих детей наблюдается существенное снижение двигательной активности, в результате чего присоединяются различные сопутствующие патологии, которые отражаются на физическом и психомоторном развитии организма ребёнка. Кроме того, у данной категории детей отмечается социальная дезадаптация, вследствие которой у них осложняется коммуникативная связь со своими ровестниками. Сопутствуюшие патологии приводят к значительным

нарушениям психоневрологического статуса у ребёнка, что негативно отражается на состоянии памяти [46, 90, 196, 200, 203].

У ЧБД острое заболевание, как правило, сопровождается развитием инфекционных патологий в верхних путях респираторной системы и заболеваний уха, горла и носа (отит, евстахеит, аденоидит, синусит) [5, 176, 218, 234]. Рассматривая проблемы терапии, заболевания ЛОР-органов часто развиваются на фоне недостаточности реакции иммунной системы. Ряд авторов представляют собственный опыт лечения патологии глоточной миндалины с применением смеси лизатов бактерий [79]. Как было указано выше, данные патологии негативно отражаются на физическом и нервно-психическом развитии ребёнка, приводят к значительному ослаблению его организма, сопровождаются выраженным снижением барьерной функции орагнов дыхательной системы, присоединением бактериальной флоры с развитием соответствующих осложнений, хронизацией патологического процесса, возникновением сенсибилизации, что обуславливает развитие ряда аллергических и аутоиммунных реакций [92, 156, 173, 223].

Ряд авторов [86, 120, 189] в классификации ЧБД выделяют следующие типы: соматический, ЛОР и смешанный. В первом случае у часто болеющих детей отмечается бледность кожных покровов, снижение мышечной активности, ухудшение аппетита, заметная раздражительность, увеличение размеров большинства лимфоузлов [224]. При ЛОР-варианте у часто болеющих детей наблюдается увеличение размеров миндалин, аденоидная гипертрофия, частое развитие отитов, увеличение размеров регионарных лимфоузлов. У ЧБД со смешанным вариантом наблюдается комбинированное сочетание вышеуказанных клинических проявлений.

Наиболее частой причиной развития острых респираторных заболеваний у детей являются вирусы - 65-90% случаев. При этом лидирующие позиции занимают вирусы гриппа А (A_1, A_2), парагриппа (серотипы 1-3) и другие [43, 167, 173, 189, 234].

Кроме того, в 25% случаев у ЧБД с острыми заболеваниями обнаруживается наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции. Среди бактериальных возбудителей ведущее место занимают Strept. pheumoniae, Hemophilusinfiuence, Strept. Piodenis. Этиологию ОРЗ, кроме респираторных вирусов, связывают с грамположительными и грамотрицательными бактериями [29, 50, 145, 215, 257].

В последние годы возрос удельный вес внутриклеточных возбудителей. Связь инфекций наблюдается ещё с перинатального периода. Таким образом, можно говорить о наличии персистирующей перинатальной инфекции (ПИ), в первую очередь сюда относятся: хламидийные поражения, вирусно-герпесная патология, цитомегаловирусная инфекция и другие [9, 97,118, 132].

Основные факторы риска развития частых заболеваний у детей, характеризуюшихся длительным течением, при которых производится вакцинация детей, подразделяются на эндогенные и экзогенные [57, 59, 157, 228, 232]. К первой категории факторов относят: возрастной фактор у матери на момент первой беременности (свыше 26 лет), наличие отягощённого биологического анамнеза, осложненный пре- и перинатальный период, наличие сопутствующих патологий у матери. Неблагоприятное анте- и постнатальное развитие ребёнка, состояние центральной нервной системы, аномалии конституции, вторичные иммунодефицитные состояния, атопия, внутриутробное инфицирование, раннее искусственное вскармливание, имеют большое влияние на формирование реактивности растущего организма [43, 58, 61, 98, 157, 171]. К числу эндогенных факторов также относятся: наследственная предрасположенность к повторным заболеваниям, генетические особенности (аллергические), первичные иммунодефицитные состояния, генетически детерминированный дефицит альфа-1-антитрипсина, очаги хронической инфекции носоглотки и полости рта [156,213]. Не маловажную роль играют: отставание развития иммунной системы, нарушения в анатомическом строении и физиологии органов дыхательной системы у детей (состояние мукоцилиарной и сурфактантной системы, состояние бронхиальных путей), неблагоприятные условия жизни у ребёнка (особенности питания, жилищно-бытовое состояние),

депрессия местного иммунного статуса: уменьшение количества секреторного IgA в ротовой жидкости и лизоцима в отделяемом из носа [42,83,211,228].

К экзогенным факторам риска относятся медико-биологические, социальные факторы, характеризующие условия жизни ребёнка: большая контагиозность возбудителей острых респираторных инфекций, недостаточный уход за ребёнком, малоуделяемое внимание, необходимости закаливания организма ребёнка и выполнения систематических физических упражнений, плохие социально-бытовые условия, наличие вредных привычек (курение, употребление спиртных напитков) у родителей и т.д. [211, 213, 230]. Кроме того, большое влияние оказывает состояние местной экологии, проживание в условиях сырости, недостаточности вентиляции комнат, большое количество проживающих людей в малогабаритном помещении, не корректно проводимая терапия предшествующих патологий органов дыхательной системы, частое применение в лечении антибактериальных средств, наличие тяжёлых патологий в анамнезе, в перувю очередь, сюда относятся инфекционные и гельминтозные заболевания, частые стрессовые ситуации, частые ссоры между родителями [55, 96, 171, 211, 230, 249].

На момент проводимого наблюдения, согласно критериям, предложенным В.Ю. Альбицким А.А. Барановым, 78% детей, имеющих функциональные нарушения ЖКТ, были отнесены к группе часто болеющих (ЧБД). Заболевания сопровождались осложнениями у 73,5% детей (бронхит, отит, ларинготрахеит, лимфаденит, синусит, пневмония), прием антибактериальных средств - 91,2% детей, при этом в 50% случаев их назначали почти каждый раз при развитии очередного заболевания [5, 7, 10, 135, 166, 179].

По данным многих авторов [31, 150, 151, 182, 239] одновременное поражение респираторной системы и кишечного тракта у детей является мало изученным в плане этиологии заболеваний, особенностей механизмов развития и их клинических проявлений, а также принципов терапии. Наиболее часто острые респираторные заболевания с патологиями желудочно-кишечного тракта наблюдаются среди детей в возрасте до одного года - 33,7% случаев. Данное

сочетание заболеваний среди детей от одного года до двух лет наблюдается в 30,4% случаев, в возрасте от трех до семи лет - в 27,2%, у школьников - в 21,2% случаев, респираторная вирусная этиология выявлена у 79% пациентов, бактериальная инфекция почти всегда сочеталась с вирусной [41, 113, 176].

Согласно результатам многих исследований, было выявлено огромное значение состояния микрофлоры кишечного тракта в нормальном функционировании организма [178, 180, 182]. В структуре хронической заболеваемости у детей второе место занимают заболевания органов пищеварения [7, 174, 178, 181, 221]. Установлена тесная связь иммунологической перестройки у детей с дисбиозом кишечника и респираторной патологией. При наличии дисбиоза кишечника чаще регистрируются повторные острые респираторные заболевания [10, 112, 113, 235].

У детей дисбиоз возникает в результате вирусных поражений (ОРЗ, грипп), при этом наиболее тяжелые его формы возникают в результате частого применения антибактериальных и химиотерапевтических средств, [193, 239]. Антибактериальные препараты оказывают непосредственное токсическое воздействие на эпителиальную ткань и ретикулоэндотелиальную строму кишечной стенки. Среди ЧБД в 88,1% случаев обнаружены различные отклонения в состоянии микрофлоры толстого кишечника, среди ЧБД с сочетанными функциональными расстройствами гастроинтестинального тракта в 92,0% случаев был установлен дисбиоз, что выражалось в изменении местного иммунитета (увеличение количества CD3, CD8 клеток), уменьшение количества иммуноглобулина А [41, 127, 151, 174, 182].

По данным многих ученых [98,104,207,256] в этиологии часто возникающих патологий у детей лежат аллергические реакции, наблюдаемые при воздействии различных факторов окружающей среды, а также со стороны внутренних органов и систем, которые приводят к значительному сбою иммунной системы. У детей с патологией органов дыхательной системы аллергического характера (бронхиальная астма, аллергические риниты, ларингиты и трахеиты), а также с аллергическими дерматозами чаще наблюдается развитие ОРВИ. Лица с

атопическими заболеваниями часто болеют ОРИ в раннем детстве, и, следовательно, могут быть отнесены к группе часто болеющих детей. Согласно данным разных исследователей, частота встречаемости аллергозов среди ЧБД составляет 55-87% [20, 71, 213, 264, 265].

Разными исследователями производился поиск универсальных методов оздоровления и лечения ЧБД [82, 83, 88, 95]. Терапия включает антибиотики, применение муколитических средств, бронходилятаторов, иммуномодуляторов [47, 57, 94, 168]. Особое внимание уделяется режиму в детском саду и школе, методам лечебной гимнастики и профилактике обострения заболевания, таким как постуральный дренаж, санация очагов хронического воспаления рото и носоглотки [93]. Важным является своевременная вакцинация против гриппа и пневмококка, позволяющего снизить частоту обострения заболевания [12, 16, 63, 253].

Фактически у всех этих детей после острых респираторных инфекций (в основном адено- или парагриппозной этиологии) отмечалось развитие астеновегетативного синдрома яркой интенсивности с продолжительностью до 30 дней, при этом наблюдались новые случаи острых респираторных инфекций, обрзуя, таким образом, «порочный круг». Следует отметить, что вирусные патологии имели тяжелое течение, с микроциркуляторными расстройствами, стенозирующими ларинготрахеитами и в половине случаев сопровождались развитием бактериальных осложнений: бронхиты и очаговые бронхопневмонии.

Таким образом, переходу ребёнка к категории часто болеющих относятся следующие моменты: повторные и частые ОРИ способствуют нарушению нормальной микрофлоры в верхних путях респираторной системы, приводят к хронизции инфекционного процесса, лимфоидной гипертрофии миндалин. Замещение паренхимы органов рубцовой тканью приводит к нарушению очищения лакун миндалин, застою их содержимого; наличие воспалительных процессов очагов инфекции лор-органов способствуют снижению иммунного статуса ребёнка. Частые простудные заболевания сопровождаются назначением повторных курсов лечения антибиотиками и другими антимикробными

препаратами без учёта возбудителя, что приводит к функциональным нарушениям желудочно-кишечного тракта, аллергизации организма и других органов и систем. Значительные изменения со стороны микробного состава носоглотки приводят к ослаблению резистентности к патогенным бактериям и вирусам, способствуют более продолжительному течению воспалительного процесса, патологическим изменениям со стороны эпителиального барьера, что, в свою очередь, приводит к повышению антигенного воздействия, а интоксикационный процесс приобретает хронический характер [13, 92].

Частые заболевания неблагоприятно сказываются и на качестве жизни (КЖ) детей, родителей и членов их семей. В начале нынешнего столетия определение «качество жизни» приобрело большое значение в системе здравоохранения, оценка которого часто используется при проведении клинического и медико-социального анализа. Данный термин был предложен всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Определение качество жизни используется при стандартном обследовании пациента и оценки результатов его лечения. Кроме того, с помощью данного показателя возможно производить контроль процесса терапии пациента с оценкой её эффективности и прогнозирования течения заболевания и исхода [103, 109].

Очевидным фактом считается успешное применение оценки качества жизни в клинической практике, которое имеет не менее важное значение, чем стандартное изучение особенностей самого заболевания и его клинических проявлений. В связи с этим, оценка качества жизни, как одного из наиболее значимых показателей в лечении больного, имеет большую значимость. Принимая во внимание большую частоту встречаемости острых респираторных заболеваний у детей, часто сопровождающихся хронизацией процесса в верхних путях дыхательной системы, органах гастроинтестинальной системы, оценка качества жизни у данной категории пациентов имеет большую актуальность. Использование показателя качества жизни при обследовании пациентов детского возраста, в результате, позволит улучшить эффективность их лечения [19, 60, 70].

1.2 Состояние иммунной системы у часто болеющих детей

В связи с внедрением в педиатрическую практику достижений современной иммунологии в последние годы проводится разработка нормативных показателей иммунного статуса ребёнка в различные возрастные периоды. Это обусловлено необходимостью мониторинга состояния организации лечебно-профилактических мероприятий [14]. Одной из ключевых проблем является изучение иммунной системы у часто болеющих детей (ЧБД). По данным литературы [188] к исследованию иммунологических особенностей ЧБД с позиции функциональной иммунологии для полной оценки иммунного статуса ребёнка абсолютно не достаточно и только исследование функций иммунно-компетентных клеток позволит получить объективную информацию [55,101,127].

Авторами [74, 84, 221, 249] было установлено, что у практически здоровых детей в возрасте до одного года наблюдается инфантильный вариант иммунной ответной реакции, для которого характерным является компенсация возникающей дисфункции активности иммуннокомпетентных клеток за счет увеличения их числа. Доказано, что у детей в возрасте до одного года наблюдается превалирование супрессорного потенциала. Это обуславливает необходимость поддержания незрелого организма данных детей от выраженной антигенной активности. Известно, что в течение первых 3-5 месяцев после рождения ребёнка, которые условно называют периодом «физиологического гуморального иммунодефицита», организм ребёнка защищают передаваемые через материнское молоко антитела против многих респираторных патогенов, а относительно высокая степень зрелости иммунной системы достигается к 3-4 годам [116,169].

Гастроинтестинальный тракт относится к пищеварительной системе, но также принимает участие и в иммунных механизмах организма [37, 221, 223]. В слизистой оболочке кишечных стенок располагается до 80% всех иммунноассоциированных клеток человека, которые входят в состав лимфоидной ткани. Последние располагаются в различных участках желудочно-кишечного тракта и имеют большое значение не только для гастроинтестинальной системы, но и организма человека в целом. Иммунные стимуляторы бактериального

происхождения оказывают влияние на защитные механизмы организма человека посредством активации макрофагов в слизистой кишечника, способствуя, тем самым, усилению специфической ответной реакции Т и В-лимфоцитарных клеток. Таким образом, данный иммунный ответ характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета [4, 20, 156] .

В этиологии частого развития патологий у детей с продолжительным их течением лежит слабость иммунной системы [152, 214]. Согласно мнению специалистов ВОЗ (1991, 1997), практически нет таких патологий, которые протекали бы без иммунных расстройств. При этом особое значение уделяется состоянию иммунной системы у часто болеющих детей [61,131].

По мнению ряда автора [84, 99, 188, 208], показатели состояния иммунной системы являются своеобразным биоиндикатором воздействия различных факторов на детский организм. При снижении сопротивляемости организма человека отмечается частое развитие различных патологий, которые, в свою очередь, сопровождаются функциональными изменениями со стороны иммунитета.

Было определено, что в пуповинной крови у практически здоровых детей в первых месяцах жизни состояние клеточного и гуморального иммуннитета характеризуется своеобразным отличием от такового у взрослого человека, и обусловлено это биологической целесообразностью. При изучении гуморального иммунитета у данной категории детей было установлено, что иммунноглобулины класса G могут способствовать усилению ассоциации комплемента по стандартному типу, а также имеют способность прохождения через плацентарный барьер во время внутриутробного развития плода, за счет низкой своей молекулярной массы и присутствием на тромфобласте рецепторов указанного иммунноглобулина [74]. Ig M способны связывать антигены и продуцируются в начальной фазе иммунной реакции, формируя начальный защитны барьер, также способствуют усилению ассоциации комплемента по стандартному типу, однако по причине своей большой молекулярной массы они не способны к прохождению через плацентарный барьер [4, 36,127].

Некоторые авторы [58], в ходе изучения особенностей возникающих иммунных расстройств у ЧБД, пришли к выводу, что возникающие патологии у беременной женщины, могут явиться причиной частого развития острых респираторных инфекций в последующем у детей, различных иммунных расстройств, что может привести к развитию вторичного иммунодефицита у ребёнка [61,169].

Другие исследователи [91, 152, 198] утверждают, что причиной частых острых респираторных инфекций (ОРИ) могут являться периодически возникающие расстройства в иммунной системе, вследствие формирования «физиологического иммунодефицитного состояния». Известно, что формирование иммунной системы у ребёнка продолжается долгие годы, и становление её происходит волнообразно. Обусловлено это тем, что в период развития детского организма могут возникать различные изменения со снижением иммунобиологической реактивности, что негативно отражается на состоянии организма ребёнка и делает его более чувствительным к влиянию неблагоприятных факторов окружающей среды [101].

Выделено 6 таких периодов. Во внутриутробном периоде в течение 8-12 недель происходит дифференцировка органов и клеток иммунной системы, при которой может отмечаться либо недостаточная резистентность, либо могут наблюдаться случаи гиперергической реакции. После рождения первым критическим периодом является возраст самого ребёнка, когда его организм начинает активно сталкиваться с попаданием большого числа антигенов. Вторым критическим периодом считается возраст 3-6 месяцев. В этом периоде отмечается снижение пассивного гуморального иммунитета вследствие катаболизма антител у матери. Третьим критическим периодом является второй год жизни. В это время значительно расширяются контакты ребёнка с внешним миром. У него, по-прежнему, преобладает первичная ответная иммунная реакция при попадании большинства антигенов, но в то же время продукция IgM уже сменяется образованием антител класса IgG. Четвертым критическим периодом являются 4-6 лет жизни. В этом возрасте отмечается второй перекрест в содержании

лимфоцитов и нейтрофилов крови. Пятый критический период приходится на подростковый возраст у детей (у девочек с 12-13 лет, у мальчиков с 14-15 лет). Шестой период приходится на переходный возраст ребёнка, когда наблюдается снижение общей массы лимфоидных органов. Усиление продукции гонадов (в первую очередь андрогенов) способствует угнетению клеточного иммунитета и усилению активации гуморального иммунитета. Наблюдаемая изменчивость иммунной системы у ребёнка может стать причиной частого заболевания ОРВИ и перехода острой патологии в хроническую форму [14, 207, 225, 230, 255].

По данным ряда авторов [47, 92, 101, 198, 250] больше всего частые заболевания у детей наблюдается в возрасте до 7 лет, обусловлено это рядом факторов. Во-первых, в верхних путях респираторной системы у детей данной категории состояние микрофлоры находится на стадии формирования, при этом она имеет еще нестабильный характер, характеризуется своей полиморфностью, зависит от факторой внешней среды и только к возрасту 5-8 лет она приобретает аналогичность взрослому организму. Во-вторых, состояние иммунитета у данной категории детей отличается повышенной пролиферативной активностью лимфоцитарных клеток, при этом отмечается превалирование недифференцированной их формы. В-третьих, установлено, что у детей в первые 1,5-2 года жизни имеет место перестройка иммунной системы, когда отмечается функциональное созревание иммунных клеток у детей. В-четвертых, большое значение в состоятельности иммунитета у детей младшего возраста имеет состояние лимфоэпителиальной ткани глоточного кольца, которое выполняет функцию локального противоинфекционного барьера для органов дыхательной системы. Данные особенности обуславливают наиболее частую заболеваемость ОРВИ среди детей младшего возраста по сравнению с детьим более старшего возраста [207].

Основное внимание уделяется аспектам эндогенной предрасположенности детского организма, его иммуннодефицита. Стоит отметить, что инфекционные возбудители, а также, соотетственно и разновидность патологий могут быть различными. У часто болеющих детей отмечается частое развитие инфекционных

заболеваний верхних путей респираторной системы [154, 156]. При этом чаще всего эти заболевания имеют вирусную этиологию. Вирусные заболевания могут сопровождаться и бактериальной инфекцией, в результате чего тяжесть патологии усугубляется и возрастает риск возникновения различных осложнений [8, 145, 149, 152].

З.С. Макарова [66] считает, что нарушения в иммунной системе ЧБД возникают вследствие ее морфофункциональной незрелости, чем объясняется дизонтогенетический полиморфный характер. У часто болеющих детей иммунная система ещё не сформирована, в связи с чем она не способна обеспечить оптимальную защиту детского организма от воздействия внешних факторов. Возникающие иммунные расстройства имеют транзиторный характер, и во многом обусловлены онтогенестическими нарушениями у детей (дизонтогенез). Часто происходят изменения в локальном иммунитете и в интерфероновом звене, являющегося первоначальной линией протекции от респираторных патологий [40,204].

Патогенетической основой частых ОРИ, по мнению ряда авторов [74,38], являются нарушения в иммунной системе, которые говорят об ослаблении локального иммунитета, сопровождающегося смещением клеточно-гуморального иммунного баланса, в результате чего значительно снижается противоинфекционная защитная способность [226]. В основе частого развития патологий с продолджительным их течением лежит, прежде всего, неполное формирование иммунной системы, слабость локального иммунитета, вследствие чего у детей младшего возраста отмечается склонность к развитию вирусно-микробной патологии [131,156].

Проведенное исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета у часто болеющих детей, проживающих как в городе, так и в сельской местности позволило обнаружить нарушение баланса в функциональной активности отдельных звеньев иммунной защиты. С одной стороны, выраженные изменения в балансе иммунной системы приводят в последующем к переходу острого заболевания в хроническую форму, усугубляя его течение и отягчая

отдалённые результаты, а с другой стороны – длительное течение заболевания с его прогрессированием и усилением в связи с этим ответной иммунной реакции приводит к постепенному истощению обменных процесссов, компенсаторных механизмов, в результате чего возникает вторичный иммуннодефицит [68, 152, 235].

Часто возникающие патологии являются причиной ослабления отдельных механизмов иммунной защиты. В связи с этим в основных показателях состояния иммунной системы у часто болеющих детей отмечается значительное снижение, а также наблюдается угнетение и стороны неспецифических защитных механизмов [65, 84, 154, 254].

Ряд авторов [4, 87, 149] указывают на то, что у ЧБД с вирусно-бактериальными заболеваниями наблюдаются значительные полиморфные изменения, выражающиеся в комбинированных (95,6%) и изолированных (3,5%) нарушениях обоих звеньев иммунных реакций, гранулоцитарных клеток. Кроме того, отмечаются патологические изменения в функциональной способности лейкоцитарных клеток продуцировать альфа- и гамма интерфероны. Многие ученые в своих исследованиях обнаружили, что данные нарушения в иммунной и интерфероновой системе у детей являются одной из основных причин частого развития острых респираторных инфекционных заболеваний и различных осложнений, что приводит к усугублению течения основной патологии [154,226].

Ряд исследователей [24,40,204] указывает на нарушение процессов интерферон-образования (ИФН) у данной группы больных. Падение уровня секреторного IgA (в ротовой жидкости, носового отделаемого) свидетельствует об ослаблении локального гуморального иммунитета. Также в указанных биологических жидкостях отмечается уменьшение количества одного из показателей гуморального звена неспецифического локального иммунитета – лизоцима.

Устойчивость организма к воздействию вирусных агентов напрямую зависит от продукции интерференов еще до момента их попадания [20, 42]. Расстройство баланса иммунных механизмов способствует усугублению тяжести

патологии и развитию дисбиоза в респираторном и гатроинтестинальном тракте [198, 221]. Так, снижение продукции IgA и значительные дисбиотические расстройства в гастроинтестинальном тракте у детей, переносящих ОРИ, приводят к персистенции условно патогенной флоры, в результате чего происходит значительное усиление дисбиотических нарушений [112, 119, 209].

Ряд авторов [41, 127] указывает на наличие зависимости между иммунной реконструкцией организма у ребёнка с дисбиотическими нарушениями в гастроинтестинальном тракте и заболеваниями верхних путей дыхательной системы. По данным И.П. Барановой [6] дисбиотические нарушения в гастроинтестинальном тракте у детей часто сопровождаются рецидивом заболеваний дыхательной системы.

Наиболее частыми и достоверными гематологическими проявлениями нарушения иммунитета у ЧБД явились лимфоцитоз (36,0%), длительно сохраняющийся моноцитоз (43,0%), относительная нейтропения (52,0%), эозинофилия (24,0%) [40, 227].

У часто болеющих детей состояние иммунной системы не имеет выраженных нарушений, однако она находится в постоянном повышенном напряжении, что сопровождается межклеточной кооперацией и ослаблением компенсаторных механизмов. Очевидно, это обусловлено попаданием в детский организм большого количества антигенов с длительным их воздействием. Вследствие этого намного повышается риск развития различных осложнений как локальконого характера (бактериальные поражения органов дыхательной системы), так и генерализованного (иммунокомплексные заболевания) По этой причине целесообразным является выделения группы часто болеющих детей в организации практического здравоохранения [14,36,230].

При разработке и изучении основных свойств бактериальных вакцин оценивается выраженность ответной иммунной реакции организма человека на попадание антигена, способность иммунной системы продуцировать специфические антитела. При формировании ответной иммунной реакции со стороны макроорганизма большую роль играют макрофаги и лимфоциты,

являющиеся Т и В–клетками, их комплекное влияние способствует организации гуморального и клеточного иммунитетов.

После введения вакцины отмечается повышеннная выработка иммунной системой сначала иммунноглобулинов (антител) класса М, а затем активно вырабатываются иммунноглобулины класса G. Первый тип иммуноглобулинов нейтрализует токсины, принимают участие в лизисе и и распознавании отдельных микроорганизмов, таких как пневмококки. Иммунноглобулины класса М-антитела в отличие от G-класса относятся к высокоаффинным антителам, характеризующиеся способностью нейтрализации антигена и бактериального лизиса [77].

Таким образом, в данном разделе рассмотрены современные представления о различных изменениях в иммунной системе у ЧБД. При проведении анализа данных литературы установлено, что одним из этиологических факторов частого развития патологий у детей является слабость иммунной системы, значительные полиморфные нарушения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Несмотря на большое количество проводимых исследований по изучению состояния иммунной системы у ЧБД, их результаты не являются однозначными, в связи с чем данная проблема продолжает оставаться актуальной.

1.3. Современные подходы к оценке состояния поствакционального иммунитета

На сегодняшний день с помощью вакцин можно предупредить около 40 заболеваний. Практически от любой инфекции, против которой есть вакцина, медицина в состоянии защитить детей. XXI век человечество встречает на фоне дальнейшей интенсификации иммунопрофилактики. Разработанная ВОЗом «Расширенная программа иммунизации» (РПИ), одой из целей которых является борьба с инфекционными патологиями, способствовала значительному улучшению ситуации в данной области. На сегодняшний день по всему миру вакцинации проводятся у около 80% детей (свыше 130 млн. детей). Благодаря этому удается избежать свыше 3 млн. смертных случаев в год, учитывая, что

примерно в 1 миллионе случае причиной детской смертности являются инфекционные заболевания [28, 97, 192].

Вакцинопрофилактика – это искусственное воспроизведение специфического иммунного ответа с целью создания у человека невосприимчивости к инфекционным заболеваниям путем введения вакцин [34, 108, 146, 147, 158]. В поствакцинальном периоде у здоровых детей отмечается хорошая переносимость вакцины, т.е., отсутствие развития тяжёлых реакций и осложнений. Исследователи отмечают, что в течение всего срока наблюдения после проведения вакцинации отмечались различные локальные реакции: покраснения кожи, появление болей различной интенсивности в области вакцинации. Указанные изменения среди здоровых детей наблюдались в 1,5 % случаев, а среди ЧБД – в 5,8% случаев [2, 9, 23, 124, 220]. Стоит отметить, что большой проблемой при вакцинации является полный охват всего детского населения. Это обуловлено тем, что в течение последних десятилетий XX века и вначале XXI отмечается значительное увеличение числа детей, которые уже с раннего детства имеют различную соматическую, инфекционную, и аллергическую патологию, сопровождающкюся развитием вторичной иммунологической недостаточностью [53, 186, 200, 208, 217].

Часто возникающие заболевания у детей являются причиной не только финансовых затрат, но недостаточным охватом вакицнацией детей [163]. В свою очередь, среди часто болеющих детей отмечается увеличение частоты заболеваемости контролируемыми инфекционными патологиями, к которым относятся гепатит, корь, дифтерия, столбняк и т.д. [114, 117, 126]. Обусловлено это, прежде всего, тем, что в большинстве случаев прививки детям выполняются на неблагоприятном преморбидном фоне, в результате чего, уровень выработанных антител является низким и недостаточным для обеспечения защиты организма. В связи с этим, целесообразным является использование индивидуального подхода к вакцинации данной категории детей с необходимостью предварительной их подготовки к прививкам [100, 104, 108, 170, 192].

Согласно рекомендациям ВОЗ с 2002 года всем детям в Республике Таджикистан проводяся прививки от гепатита «В». Данная вакцинация проводится ребёнку на первые сутки от момента рождения, а в возрасте 2, 3 и 4 месяца ребёнку вводится пентавалентная вакцина, которая содержит в своем составе вакцину против гепатита «В». На показатель уровня антител при вакцинации против гепатита «В» значительное влияние оказывает вид применяемой вакцины и график вакцинации, кроме этого, имеют большое значение половозрастные особенности вакцинируемого, его вес, а также состояние иммунитета. Выработка специфических защитных антител к HBsAg после проведения полной вакцинации по схеме у здоровых лиц наблюдается в 80-100% случаев, а среди детей этот показтель составляет 95 – 100% случаев. При этом, в 5–10% случаев выработка данных антител может не наблюдаться [32, 259, 260].

Общая продолжительность защитной способности данной вакцины в настоящее время все еще не определена, при этом предполагается, что этот срок составляет не менее 10 лет, по истечении которого необходимо проведение повторной вакцинации. По данным ряда исследователей, у лиц с имеющимся риском заражения гепатита «В», уровень антител может уменьшаться, однако иммунная недостаточность при этом не наблюдается, а также нет клинических проявлений данной патологии [144, 186, 194]. Согласно результатам большинства исследователей [100, 114, 201, 210] у лиц с положительными серологическими результатами уровень антител в сывороточной крови спустя несколько лет может уменьшиться либо полностью отсутствовать, но при этом у таких людей формируется «иммунологическая память», обеспечивающая защиту от заболевания гепатитом «В» [231], а при развитии данного заболевания единственным показателем является обнаружение антител к HBsAg при отсутствии других клинических проявлений заболевания.

При вакцинации от гепатитов происходит активации гуморального иммунитета, при этом в выработке антител участвуют как В-, так и Т-клетки. Стоит отметить, что Т-хелперы и Т-супрессоры принимают участие в контроле

выработки антител В-лимфоцитами [194]. При вакцинации новорождённых от гепатита «В», чаще всего, наблюдается усиленная выработка антител, которая, к сожалению, может оказаться не своевременной, и не позволит обеспечить защиту от перинатальных инфекционных поражений. Выработка антитела к HBsAg наблюдалась у детей спустя 1,5-2 месяца после их рождения, а пик анти-HBsAg был установлен спустя 3-6 месяцев после рождения.

У детей с частыми простудными и фоновыми заболеваниями после получения прививки против ВГВ наблюдалась неадекватная реакция с низким уровнем выработанных антител, при этом причина этого продолжкет оставаться неизученнной. Таким образом, следует дифференцировать данную категорию детей [51, 118]. После прививки от ВГВ побочные реакции, как правило, незначительные и в большинстве случае носят локальный характер, редко наблюдается повышение температуры. Развитие тяжёлых осложнений наблюдается очень редко, и, как правило, они не обусловлены активной иммунизацией [2, 185]. Ряд исследователей [9, 100, 259] указывают на возможность локальных изменений после прививки вирусного гепатита «В» (появление болезненности, гиперемии, уплотнение в области введения вакцины) у 3-29% детей, повышение температуры тела более $37,7^0$С – у 1-6% детей, повышенную утомляемость – у 4,2% детей, слабость – у 1,2% детей, появление тошноты – у 1,8% детей, понос – у 1,1% детей, аллергии – у 4,1% детей и другие.

Вакцины от вирусного гепатита «В» отличаются значительной иммуногенностью. Но в то же время, после проведения данной прививки не всегда наблюдается обеспечение напряжённого иммунитета: в 8-15% случаев вакцинированные являются серонегативными, в 12-15% случаев количество продуцируемых специфических антител находится на низком уровне. Было установлено, что у ЧБД после привики против ВГВ уровень продуцируемых антител очень небольшой по сравнению с таковым у практически здоровых детей [32, 194, 210, 231].

Корь и краснуха – являются одними из наиболее широко встречаемых вирусных инфекционных заболеваний у детей. Наиболее эфективным методом

предупреждения развития данных заболеваний является вакцинация. В связи с этим ВОЗ-ом была принятая специальная программа по ликвидации данных заболеваний на Европейском континенте к 2015 году [106, 108, 199]. В нашей стране в 1997-1998 гг. наблюдалсь вспышка кори, в результате которой данным заболеванием было поражено 6952 человека. Правительством Республики Таджикистан была разработана «Программа иммунопрофилактики населения Республики Таджикистан», рассчитанная на период с 2003 по 2010 годы. Согласно данной программе, предполагалось вакцинировать до 95% всех детей республики, что позволит значительно уменьшить частоту заболеваемости и летальных случаев от кори. Для борьбы с корью и организации профилактичеких меропритий против синдрома врождённой краснухи (СВК) МЗиСЗН РТ был издан приказ за № 459 «Об организации мероприятий и профилактики синдрома врожденной краснухи в РТ». Первостепенной задачей данной программы являлось остановить локальную циркуляцию кори и краснухи, усилить меры по эпиднадзору с полным анализом каждого отдельного случая. Последняя вспышка краснухи в РТ была в 2007 году, в связи, с чем в 2009 году была проведена массовая вакцинация против вируса кори и краснухи среди детей от 1 года до 16 лет. [76, 105, 159, 81, 229]. Серологические исследования были предприняты, чтобы оценить прогресс страны на пути к эллиминации кори и синдрома врождённой краснухи [67].

Следует отметить, что у некоторых детей может отмечаться выраженная ответная реакция на вакцинацию со стороны иммунной системы, а у других детей этот ответ может быть очень слабым, вплоть до полного отсутствия (5% случаев). Прежде всего, это касается категории ЧБД [67,118]. У таких детей, как правило, приходится изменять график вакцинации. Постепенно, с возрастом среди ранее вакцинированных лиц и повторно вакцинированных наблюдается увеличение числа серонегативных случаев, [193,199].

Живая коревая вакцина (ЖКВ) отличается большой иммуногенностью. Но в то же время, после проведения данной прививки не всегда наблюдается обеспечение напряжённого иммунитета: в 8-15% случаев вакцинированные

являются серонегативными, в 12-15% случаев количество продуцируемых специфических антител находится на низком уровне. Кроме того, в 0,3% случаев вакцинируемые ежегодно утрачивают иммунную резистентность к вирусу кори [45, 202].

Необходимо отметить, что поставленные задачи по элиминации кори на сегодняшний день остаются нереализованными. На это указывают все новые случаи вспышки кори в большинстве стран мира. При этом корью могут болеть не только дети, но и взрослые, несмотря на их вакцинацию [124, 129]. Ежегодно по всему миру от кори и возникающих при ней осложнений умирает большее количество людей, по сравнению с другими инфекционными заболеваниями, при которых применяется вакицнации [142]. Вопросы борьбы с корью и краснухой все еще имеют большую актульность, так данные патологии, несмотря на постоянно разрабатываемые специальные программы по борьбе с ними, не поддаются полной ликвидации [62, 99, 146, 216, 233].

Так как женщины репродуктивного возраста на сегодняшний день в основном имеют прививки ЖКВ, а не приобрели данный иммунитет в результате перенесенной патологии, целесообразным является постоянный мониторинг за продолжительностью циркуляции выработанных специфических антител у детей, матери которых были вакцинированы. Согласно данным ряда исследователей, изменения со стороны качественного состояния иммунной системы характеризуются значительным повышением числа вакцинированных ЖКВ лиц и снижением числа перенесших коревую инфекцию, что способствует ослаблению коллективного иммунитета и увеличению частоты заболеваемости [34, 36, 39, 229].

Ряд ученых [51, 73, 202, 233] приводят результаты исследования состояния противокоревой резистентности у младенцев в возрасте до одного года, матери которых перенесли коревую инфекцию. При этом они выявили, что у детей, получающих смешанное питание, пассивно поступающие противокоревые антитела были обнаружены в 33,7% случаев. Наличие противокоревых антител также была обнаружено у 81,6 % детей, находящихся на искусственном

кормлении. Среди детей, матери которых не болели коревой инфекцией, наличие антител к кори было выявлено только в 7,3% случаев. У большинства детей, матери которых были вакцинированы в детском возрасте против кори, иммунная защита была слабой, и уже к 8-месячному возрасту отмечалось исчезновение выработанных после вакцинации антител.

Стоит отметить, что титр противокоревых антител после введения живой коревой вакцины у детей до 1 года жизни являлся более низким, чем у детей, вацинированных в старшем возрасте. Кроме этого, у детей младшего возраста исчезновение выработанных после вакцинации антител происходит в более короткий срок [35, 73, 75, 159, 251].

В научных работах доказана целесообразность вакцинации против кори детей, страдающих рахитом, гипотрофией, экссудативно- катаральным диатезом, с увеличением вилочковой железы, с аллергическими заболеваниями, анемией и поражением ЦНС, и некоторыми формами туберкулеза. Проведение этим детям лечебно-оздоровительных мероприятий, общеукрепляющей стимулирующей и десенсибилизирующей терапии, применение витамина А, витаминов В,С в дозах, соответствующих возрасту ребёнка, соблюдение режима дня и рациональное питание, а также лечебная физкультура перед прививкой против кори существенно снижают частоту вакцинальных реакций у привитых, и одновременно, способствуют усилению выработки антител против кори, хотя эти эффекты невелики. [104, 129, 146, 205, 247].

Сопоставляя клинические и иммунологические данные у здоровых и часто болеющих детей (92 ребенка) в возрасте от 1,5 до 6 лет установлено, что противокоревая вакцина обеспечивает формирование у таких детей противокоревого иммунитета [137, 142]. Следовательно, ЧБД способны к полноценному ответу на коревую вакцину..Не выявлено существенных отличий между группами по количеству Т и В лимфоцитов, как до прививок, так и на 14 день после нее. Только на первый план выступает необходимость предварительной санации очагов хронической инфекции для предупреждения развития интеркуррентных заболеваний в поствакцинальном периоде.

Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что иммунный ответ коревой вакцины высокосенсибилизированных детей с легкими проявлениями ОРЗ, соответствуют таковому здоровых детей, как по уровню сероконверсий, так и по величине титров антител независимо от сезона года, наличия интеркуррентного заболевания и отягощенного анамнеза [35, 39, 45, 237].

При отсутствии активной иммунизации против краснухи, практически всё население может переболеть этой инфекцией, при этом высока вероятность широкого распространения врожденной краснухи. В США в 1964 году до введения массовой вакцинации против краснухи было зарегистрировано 1,8 млн. больных краснухой и более 26 тыс. случаев врождённой краснухи. В настоящее время в США заболеваемость краснухой снизилась до единичных случаев, а врожденная краснуха с 1990 года вообще перестала регистрироваться [229]. Во Франции профилактика краснухи позволила предупредить за последние 25 лет почти 3000 случаев синдрома врождённой краснухи. Аналогичные данные приводятся и по другим странам СНГ применяющих массовую вакцинопрофилактику краснухи. В настоящее время вакцинопрофилактика краснухи включена в календарь профилактических прививок в 126 странах мира.

Рядом авторов [76, 126, 199, 237, 259] иммунитет к вирусу краснухи был оценен путем выявления краснушно специфических антител. Авторы [105, 159] доказали, что генетический полиморфизм играют важную роль в вакцинации против краснухи. Иммуногенность против краснухи может быть улучшена путем модифицирования детей во время сезонов с меньшим солнечным светом или путем уменьшения подверженности детей воздействию солнечного света другими прививками. В последние годы по рекомендации ВОЗ используются комбинированные вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы. Отмечено, что 2 дозы вакцины у здоровых детей вызывает лучшую защиту, чем разовая доза, в течении 3 лет серопозитивность сохраняется. В Бельгии в 2006 году использовали комбинированную вакцину: дифтерия, корь, краснуха, эпидемический паротит, столбняк. При этом констатированы побочные

эффекты – боль, покраснение, лихорадка, высыпания [141]. Но, несмотря на это, вакцина хорошо переносится и высока иммуногенность для детей на втором году жизни. Подобные вакцины используются во всех странах СНГ, в РТ используют краснушно-коревую вакцину, которая эффективна, иммуногенность высокая и побочные эффекты составляют 12% [28, 49, 80, 97].

Таким образом, несмотря на проведенную плановую вакцинопрофилактику, остается большое количество восприимчивых лиц к возбудителю кори, краснухи, полиомиелита, коклюша в дошкольном возрасте, к возбудителям дифтерии в дошкольном и школьном возрасте, особенно у часто болеющих детей.

Риск возникновения поствакцинальных реакций и осложнений после введения вакцины (АКДС препарата, кори, краснухи, и т. д.) у ЧБД, а также страх перед развитием более тяжёлых и выраженных реакций при последующей иммунизации приводят к тому, что значительный контингент детей остается незащищённым от гепатита, дифтерии, столбняка, коклюша, кори и т. д. из-за отсутствия у них прививок [9, 67, 243, 258].

Авторы [27, 77, 143] наблюдали 122 ребенка с синдромом увеличения вилочковой железы в возрасте 1-1,5лет и установили, что изменения показателей клеточного, гуморальных звеньев иммунитета у ЧБД с увеличением вилочковой железы 1 степени, не оказывают выраженного влияния на формирование антитоксического иммунитета после вакцинации препаратами, содержащими дифтерийно-столбнячный анатоксин. Это свидетельствует о перспективности вакцинации данного контингента детей АКДС вакциной и АДС – анатоксином. При первичном выявлении увеличенной вилочковой железы у детей в сроки декретированные для проведения указанных профилактических прививок, можно рекомендовать повторное контрольное рентгенологическое исследование через 3-4 месяца и при уменьшении тени тимуса до 1 см, затем при отсутствии визуализации вилочковой железы, можно разрешить проведение профилактических прививок, соблюдая все необходимые условия для вакцинации детей.

Изучение заболевших детей дифтерией показало, что болеют полностью непривитые пациенты или частично привитые (36,5%). Однако при заражении заболевают далеко не все инфицированные.У большей части формируется бактерионосительство, что нуждается в санации очагов инфекции и обязательном проведении специфической профилактики [115, 206, 230, 242].

Существующее ограничение для применения доступной в настоящее время противококлюшной вакцины (ПКВ) не должно служить врачу основанием для отказа от её применения. ПКВ можно рекомендовать в целях предупреждения коклюша у детей первого года жизни. Особо заслуживает внимание ряд работ, рекомендуемых в проведении иммунизации против коклюша бесклеточной коклюшной вакциной. Она лишена бактериального эндотоксина корпускулярной коклюшной вакцины, обуславливающего его реактогенность, что значительно снизит частоту побочных реакций [227, 260].

Проведен дифференциальный диагноз между реакциями высоко-сенсибилизированных детей на введение вакцины АКДС и заболеваниями, наслоившимися в поствакцинальном периоде. Надо подчеркнуть, что у 1/3детей имело место наслоение сопутствующих заболеваний вирусной, бактериальной или другой инфекционной этиологии, такие как ОРВИ, пневмония, кишечная инфекция [51, 53, 242, 244]

Проведенные исследования у 78 ЧБД в возрасте от 2 месяцев до 13 лет позволяют констатировать тот факт, что у детей, у которыхранее возникали различные реакции и осложнения после одной или двух прививок АКДС препаратом, продолжение курса иммунизации необходимо проводить с исключением коклюшного антигена. Дети нуждаются в индивидуальном подходе, которое предполагает им вакцинации вне обострения болезни, назначение терапии до и после прививки, а также соблюдение диеты [27, 111, 206].

В 1993 году в РТ была зарегистрирована вспышка дифтерии с 678 случаями заболеваний, начавшаяся в Пянджском районе в связи заносом инфекции из Афганистана, распространившейся в последующем. В 1994 году

зарегистрировано 1912 случаев, с пиком заболеваемости в 1995 году – 4455 случаев на всей территории Хатлонской области, а затем и в г.Душанбе. Сложившееся положение с недостаточным охватом иммунизации населения против дифтерии и ухудшение эпидситуации по заболеваемости дифтерией потребовали принятия неотложных мер.

В Республике Таджикистан в 1995 году одной из первых стран Центральной Азии была проведена кампания массовой иммунизации против дифтерии (НДИ), что позволило сократить число случаев заболеваний дифтерией, уже в 1997 году в шесть раз – 1496 случаев. Последовательно продолжалось дальнейшее снижение. С 2009 года случаев дифтерии не регистрировано.

В сентябре-октябре 2010 года Министерство здравоохранения РТ в сотрудничестве с ВОЗ, CDC (Атланта) США проводило серологическое исследование напряженности иммунитета населения вакциноуправляемыми инфекциями.

В результате было выявлено, что напряженность иммунитета к дифтерии среди населения детей в возрасте от 3 лет до 21 года довольно снижена, в связи, с чем возникла необходимость в проведении кампании массовой иммунизации против дифтерии.

Успешно проведено три раунда кампании массовой иммунизации против дифтерии вакциной АДС:

I раунд: в мае 2012 года прививались дети от 3-х до 6 лет. Охвачены иммунизацией 98,8%.

II раунд: в сентябре привито население в возрасте от 7 лет до 21 года, охват составил - 94,7%.

III раунд: с 29 октября до 3 ноября 2012 года прививались подростки от 13 лет и население старших возрастов до 21 года. Целевая группа – 1464447, охвачено прививками – 91,6%.

В последние годы большое внимание уделяется комбинированным вакцинам (пентавалентная) вакцина в одном флаконе и впервые введена в Эфиопии, Индии для регулярной иммунизации в марте 2000 года [158, 183, 184]. Сведения о

стоимости обучения и общения для облегчения внедрения была получена из Министерства Здравоохранения РТ, ЮНИСЕФ и ВОЗ в Адисс-Абебе [134, 155]. Пятивалентная вакцина Qinvaksem внедрена к использованию во всех развивающихся странах и в РТ с 2007 года [212]. В составе данной вакцины находятся очищенные вакцины дифтерии и столбняка, инактивированный антиген коклюша [133, 175, 190, 222, 245]. Данные вакцины широко применяются при иммунизации детей в Киргизской и Узбекской Республиках [12, 48].

Положительной стороной данной вакцины является сочетание нескольких вакцин, необходимых для иммунизации детей, что позволяет сократить не только количество визитов к врачу, но и количество инъекций. Hib вакцина была включена в универсальную программу иммунизации с декабря 2011 года в комбинации с коклюшем, дифтерией, столбняком, гепатитом «В» в связи с высокой заболеваемостью и смертностью.

Авторы [134, 189, 191, 242, 243] доказали высокую иммуногенность (98,6%) после трехкратной вакцинации в 2,3,4 месячном возрасте и хорошую переносимость. Реактогенность была низкая [190]. Однако отмечено, что у детей отмечаются побочные реакции в виде лихорадки, раздражительности (24%), местная боль (51%), припухлость (36%), беспокойство (71%). Однако другие авторы отмечают более серьезные реакции в виде энцефалита, анафилактического шока, ограничение движения конечности [133, 140, 241, 258]. В 2005 году в Европе была введена шестивалентная вакцина (дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит «В», полиомиелит, Haemophilusinfluenza типа b) [141, 155, 158, 247, 249]. Констатирована хорошая переносимость, низкая реактогенность, также обладает свойствами иммуногенности, безопасности и высокой эффективности, серьезных побочных реакций не отмечено [134, 147]. В 2010 в Новой Зеландии рекомендовали шестивалентную вакцину надо вводить первичную вакцинацию в количестве в 2 или 3-кратной дозе у детей до 6 месяцев, а повторную вакцинацию ввести от 11 до 12 месяцев с интервалом не менее 6 месяцев от последней прививки [160, 165, 175, 185, 241].

В ТНИИПМ в сотрудничестве с ВОЗ, СДС (Атланта) США проводились серологические исследования напряжённости иммунитета населения к данной вакцине. До вакцинации напряжённость иммунитета была снижена у всего обследуемого населения. После вакцинации иммунитет повысился до 97,8% у здоровых детей и 91,8% у ЧБД, что говорит о высокой иммуногенности данной вакцины [12 ,16, 170, 222].

С 2005 года и по настоящее время во многих странах мира в связи с увеличением числа часто болеющих детей, которые нередко протекают с осложнениями (бронхит, пневмония), появились новые вакцины против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции (комбинированные) [16, 63, 161, 254].

Ряд комбинированных вакцин (краснушно-коревая, паротитно-коревая, вакцина от ротовирусной инфекции), которые применяются в настоящее время, дают меньше осложнений, меньше травмирует детей, и дают хороший поствакцинальный иммунитет [80, 107, 219, 256, 262]. Все эти вакцины утверждены Минздравом России от 27 июля 2001 года.

Таким образом, обобщая обзор современной литературы (зарубежные и отечественные исследования) важно отметить, что внедрение в педиатрическую практику пентавалентной вакцины, против кори и краснухи, сопровождающиеся высокой иммуногенностью, позволит значительно улучшить меры по профилактике развития острых респираторных инфекционных заболеваний у ЧБД. Однако все вышеперечисленные вакцины дают и побочные реакции, что отрицательно сказываются на состоянии здоровья детей. Кроме того, после их введения титр выработанных антител сравнительно может быть более низким по сравнению с таковым у практически здоровых детей, а также остаются недостаточно изученными в организации борьбы с инфекциями. Поэтому возникает необходимость дальнейшего изучения влияния вакцин на состояние здоровья детей. Этой проблеме посвящено представленное наше исследование.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных лиц

Эпидемиологическое исследование основано на результатах сравнительного анализа заболеваемости часто болеющих детей города и села Республики Таджикистан. Осмотрено всего 26064 детей от 1 месяца до 16 лет Выявлено нами 13006 часто болеющих детей, из них обследовано всего 600 детей: 263(43,8%)-город и 337 (56,2%)-село, находившихся под наблюдением в течение 12 лет(с 2000 по 2012 годы) на амбулаторном и стационарном лечении в городских и сельских центрах здоровья, городском медицинском центре.

Критериями включения в число часто болеющих детей являлись частота заболеваний и в зависимости от возраста: дети до 1 года- 4 и более случаев ОРЗ в год; от 1 до 3-х лет -6 и более; 4-5 лет -5 и более; старше 5 лет -4 и более; с 6 лет-3 и более заболеваний в год. А также дети, болеющие бронхолёгочной патологией (бронхиты, пневмонии), функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта, аллергическими заболеваниями, хроническими заболеваниями лор-органов (тонзиллит, ринит, назофарингит, отит) и сочетанной патологией (пневмонии, хронический тонзиллит и др.).

Критериями исключения из группы ЧБД служили выявленные стойкие врождённые или приобретенные патологические состояния, а для определения КЖ для исследований являлись психические расстройства и интеллектуальная недостаточность ЧБД.

Контрольную группу составили 150 практически здоровых детей в возрасте до 3 лет -50 детей; от 4 до 7 лет -50; от 8 до 16 лет -50, родившиеся от матерей активного репродуктивного возраста (18-35лет), из благоприятных материально-бытовых и социальных условий, с благоприятным акушерским анамнезом, не болевшие инфекционными заболеваниями в течение 6 месяцев до момента обследования. Они не имели аллергических проявлений, хронической патологии. Практически здоровые дети были выявлены в городских и сельских центрах здоровья, детских дошкольных учреждениях). Все дети относились к I группе

здоровья. Физическое и нервно- психическое развитие соответствовали возрасту. Эти дети получали профилактические прививки по календарю (рисунок 2.1.).

<table>
<tr><td colspan="6">Ретроспективное исследование</td></tr>
<tr><td colspan="3">600 часто болеющих детей
263 детей города (мальчиков -131; девочек-132)
337 детей села (мальчиков-151; девочек -186)</td><td colspan="3">150 детей контрольная группа
(практически здоровые дети)
71-мальчиков, 79девочек
75 детей города и 75 детей села</td></tr>
<tr><td colspan="6">По возрасту</td></tr>
<tr><td colspan="2">0-3 года - 240 детей</td><td colspan="2">4-7 лет - 220 детей</td><td colspan="2">8-16 лет - 140 детей</td></tr>
<tr><td colspan="6">По степени тяжести</td></tr>
<tr><td colspan="2">легкая степень n=300</td><td colspan="2">средней тяжести n=200 детей</td><td colspan="2">тяжелой степени n=100</td></tr>
<tr><td colspan="6">Структура заболевания часто болеющих детей</td></tr>
<tr><td>хр. заб лор-органов -127</td><td>бронхиты-114</td><td>пневмонии-52</td><td>ФНЖКТ-122</td><td>аллергич. забол-ния-96</td><td>сочетанная патология-89</td></tr>
<tr><td colspan="6">Вакцинация часто болеющих детей города и села</td></tr>
<tr><td>пентавалентная 146 город 140 село</td><td colspan="2">АКДС 130-город 120-село</td><td>АДС 100-город 110-село</td><td colspan="2">краснушно-коревая 146-город 140- село</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="3">Перспективное исследование</td><td colspan="3">Качественное исследование</td></tr>
<tr><td colspan="3">Иммунный статус ЧБД-68</td><td colspan="3">Качество жизни- 60 ЧБД контрольная группа-20 детей</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="6">Специфический иммунитет</td></tr>
<tr><td colspan="2">гепатит "В"</td><td colspan="2">краснушно-коревая</td><td colspan="2">дифтерия</td></tr>
<tr><td>город n=80</td><td>село n=86</td><td>город n=217</td><td>село n=205</td><td colspan="2">92</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="6">Методы исследования</td></tr>
<tr><td colspan="2">Тест Murex Anti-HBc (total) -для определения антител класс Ig G к гепатиту "В"</td><td colspan="2">Реакция нейтрализации в культуре клеток "Vero" для определения специфического иммунитета к дифтерии</td><td colspan="2">Серологический методы ИФА для определения специфического иммунитета к кори и краснухи</td></tr>
</table>

Рисунок 2.1.- Дизайн диссертации

2.2. Клинико-анамнестический метод

При сборе анамнеза жизни ребёнка города и села уделялось социально-экономическим, медико-биологическим, социально-бытовым условиям, где были выявлена высокая распространенность часто болеющих детей и склонность их к хроническому течению заболевания, особенно в сельской местности. Большой научно-практический интерес представляли акушерские и материнские факторы (артериальная гипертензия, болезни органов дыхания, сердца, почек, эндокринная патология, воспалительные заболевания женских половых органов, внутриутробные инфекции, отягощённое течение родов). А у детей наличие

хронических очагов инфекции, неблагоприятный преморбидный фон, характер вскармливания и влияние сезона года, которые способствовали развитию бронхолёгочной и лор- патологии, функциональным нарушениям ЖКТ, аллергии и сочетанной патологии.

Контингент ЧБД формировался методом случайной выборки по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра, результаты которых позволяли целенаправленно проводить организационно - методическую и лечебно профилактическую работу.

Методы обследования включали клиническое наблюдение (300 больных), общие анализы крови, мочи, кала, кал на я/глист (300 детей). Контрольная группа составила 150 детей.

Бактериологическое исследование (посев крови, мочи, кала и мазки на флору из зева, носа) проведено было 103 часто болеющим. Биохимические анализы крови (42 детям) проведены в лабораториях Городского медицинского центра (ГМЦ), городских и районных центрах здоровья, экспресс - лаборатории «XXI-век».

Инструментальные методы исследования органов и систем: рентгенографию грудной клетки проводили 100 детям на рентген аппарате 12р 6 серия ту2506252083; УЗИ сердца и внутренних органов (28) VGS 1200 UserGuide.

Консультации специалистов в Национальном диагностическом центре, городском консультативном центре.

2.3. Оценка распространённости часто болеющих детей

Оценка распространённости проводилась нами по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра. Обследование проводилось круглый год в три этапа, на основании анализа анамнеза жизни, по данным первично-отчетной медицинской документации и анкетирования родителей, методом обращаемости и целевого медицинского осмотра.

Первый этап. Среди 7390 детей, обратившихся в разные городские центры, 200 детей страдали частыми заболеваниями, что составляло 2,7%, среди 7406 обратившихся на селе -175,что составляло 2,4%.

По данным целевого медицинского осмотра 5648 детей выявлено в городе - 63 ребёнка, что составляло 1,1%, а среди 5620 осмотренных на селе-162 человека, что составляло 2,9%.

На втором этапе проводился ретроспективный анализ 600 выявленных часто болеющих детей. Тщательно изучались истории развития ребёнка (ф. № 112, ф. № 26, ф.63, ф.30) и заполнялась ранее разработанная специальная карта с целью выявления ЧБД и их факторов риска (263 дети города и 337-села) включающая следующие параметры: паспортная часть, условия проживания семьи исследуемого, анамнез матери во время беременности, течение родов и после родового периода (период, новорожденности и ранний период);вредные привычки родителей; наличие хронических очагов инфекции; фоновые состояния ребёнка; перенесенные заболевания и клинические проявления в разные возрастные периоды; сезонность основного заболевания; эффективность лечения; оздоровительные мероприятия; консультации специалистов; лабораторное исследование (кровь, моча, кал, биохимические анализы крови, иммунный статус и серологические исследования); инструментальные методы исследования; проведение профилактических прививок, аллергологический анамнез; реакция на вакцинацию.

На третьем этапе проводилось более углубленное специализированное обследование 200 выявленных больных - педиатром, другими специалистами в центрах здоровья города и села, а также 100 тяжёлых больных в стационарах города и села с последующей диспансеризацией. Осмотры организованных детей проводились в дошкольных учреждениях (100) и в школах (140).

2.4. Методика оценки иммунологического статуса у часто болеющих детей.

Иммунологические исследования проводили 68 ЧБД и контрольную группу составили - 20 детей. Все дети были разделены по тяжести состояния: лёгкая — 28, средней тяжести-20, и тяжёлая степень-20. Мы не делили на городских и сельских, из-за малого количества часто болеющих детей. Показатели иммунограммы 16 детей села мало отличались от аналогичных показателей

городских. Иммунологическое исследование проводилось в институте гастроэнтерологии и Национальном диагностическом центре: определение содержание клеточного и гуморального иммунитета методом ИФА (заведующая лаборатории иммунологии-Рахимова Т.П.).

Метод определения количества популяций лимфоцитов в периферической крови, в соответствии с современной классификацией проводили путем идентификации CD – молекул, экспрессированных на мембране клеток методом непрямой иммунофлюоресценции. Измерение количественных и функциональных характеристик лимфоцитов осуществляли с использованием панели моноклональных антител к следующим поверхностным рецепторам лимфоцитов человека CD3 (Т-лимфоциты), CD4(Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD20 (В-лимфоциты), CD16 (NK-клетки), CD95 (маркерапаптоза), CD25 (рецептор к интерлейкину 2), CD71 (рецептор к трансферину) (ООО «Научно-производительский центр «Сорбит», Россия).

Исследование на оппортунистические инфекции (цитомегаловирус, хламидии, герпес) проводились методом ИФА 36 часто болеющим детям, которые имели затяжное течение и плохо поддавались терапии, но это не входило в нашу задачу.

2.5. Методика оценки качества жизни у часто болеющих детей.

Определяли качество жизни 60 часто болеющих детей в возрасте от 5 до 16 лет и их родителей до и после лечения, по критериям, предложенным В.Ю. Альбицким и А.А.Барановым (1986г.). Изучались физические (сила, энергия, усталость, боль, дискомфорт, сон, отдых), психологические (положительные эмоции, мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания), эмоциональные (беспокойство, настроение, чувство страха, грусти), социальные функционирования взаимодействие с другими детьми, жизнь в детском саду и в школе -успеваемость, скорость выполнения школьного задания, усидчивость, память), окружающая среда (благополучие, быт, безопасность, обеспеченность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения, досуг, экология), эффективность терапии (ухудшение,

улучшение) и интегральные показатели. Метод исследования качества жизни позволяет получить ценную информацию о влияния заболевания на различные составляющие КЖ ребёнка. Этот метод также дает представление об индивидуальной реакции ребёнка на болезнь. Основным способом определения качества жизни являются критерии, которые применяются в педиатрической практике и разработаны с учетом психо-эмоциональной сферы и возраста ребёнка. После 5-ти лет участвуют в оценке КЖ как родители, так и дети. Для оценки условий и образа жизни ЧБД пользовались критериями КЖ и была разработана анкета, содержащая вопросы демографического характера, социального и материально-экономического статуса родителей, оценки жилищно-бытовых условий, наличие вредных привычек и психологического климата семьи, питания и заболевания ребёнка, которые заполнялись детьми, родителями, врачом. Подсчет производится простым суммированием процентов. Минимальное значение равно 0, максимальное 100%, чем больше процентов, тем более положительное влияние оказывает заболевание на качество жизни.

Интегральная оценка качества жизни определялась по следующей форме: КЖ=УЭБ+УСБ, где УЭБ- интегральная оценка уровня экономического благополучия, УСБ- уровень социального благополучия.

2.6. Влияние вакцинации и поствакцинальные реакции у часто болеющих детей

Влияние вакцинации нами определялось 566 часто болеющим детям. Из них 286 без предварительной и 280 детей после проведенной предварительной подготовки. Предварительная подготовка к вакцинации состояла из предвакцинального, вакцинального и поствакцинального периодов. Перед вакцинацией проводился тщательный анализ состояния прививаемого ребёнка для выявления сведений, требующих временной отсрочки вакцинации (ОРИ, другие острые заболевания, наследственный анамнез, реакции на прививки и др.). Вакцинация ЧБД с лёгким течением заболевания проводилась в интеркуррентном периоде (через 2-3 недели после перенесенного острого респираторного эпизода) и после проведенной иммунотропной терапии. При среднетяжёлом и тяжёлом

течении заболевания назначалась активная этиопатогенетическая терапия. Прививки проводились только при клинико-лабораторной ремиссии.

В предвакцинальный период все дети были консультированы у врачей-специалистов (пульмонолога, аллерголога, лор-врача, неврапотолога и др.), проводились клинико-лабораторные и функциональные исследования, выявление и санация очагов хронической инфекции (УФО и орошение зевараствором фурацилина, генцианвиолетом, санация кариозных зубов, лечение гельминтозов при их выявлении). Режим дня за 2-4 недели до прививки и после был щадящим. Назначалась высококалорийная диета. Одновременно применялись антигистаминные препараты: тавегил, фенкарол, фенистил, диазолин, цветокс и др. за 3-5 дней до вакцинации. Общеукрепляющее лечение включало назначение: витаминов А, С, группы В и иммуномодулирующую терапию (интерферон, виферон, циклоферон и др. по схеме).При наличии анемии назначались препараты железа (феррокаль, феррум лек, феррум плекс и др.). Обязательным было лечение основного заболевания.

Вакцинальный период включал время с момента введения вакцины и последующие 10-14 дней после прививки. На этом этапе ЧБД находились под наблюдением врачей для своевременного выявления поствакцинальных реакций и им проводилось соответствующее медикаментозное лечение: продолжался прием антигистаминных препаратов в течении4-5 дней.

Поствакцинальный период включал 1,5 месяца после вакцинации, определялись результаты проведенной вакцинации. В это время привитым детям при необходимости проводилось симптоматическое или профилактическое лечение, определялись сроки введение следующих вакцинных препаратов. У детей которых были реакции был несколько увеличен интервал между введением вакцины до 2 -2,5 месяцев, вместо 1 месяца по графику.

2.7. Методика определения специфического иммунитета у часто болеющих детей

Формирование специфического иммунитета часто болеющих детей на вакцинацию против гепатита «В», дифтерии, к кори и краснухи определя-лись

путём серологического исследования на базе Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины (ТНИИПМ) города (зав. лаборатории вирусологии д.б.и., профессор Тишкова Ф.М.).

Для оценки иммуногенности вакцины против гепатита «В» и определения напряженности поствакционального иммунитета 80 часто болеющим детям города и 86 села, 70 детям контрольной группы проводились с использованием тестов MurexAnti-HBc (total)-для определения антител класса IgG. Интерпретация полученных результатов проводилась по окончательному значению оптической плотности, которые определяли методом ИФА для выявления IgG антител к вирусу гепатита «В». Результат анализа считать положительным, если оптическая плотность (ОП), если $ОП_{образца} \geq ОП_{10}$; результат анализа считатается отрицательным, если $ОП_{образца} < ОП_{10.}$ Диагностическая значимость полученных результатов; наличие анти HBsAg (положительный результат анализа) свидетельствует о наличии поствакцинального иммунитета. По данным ВОЗ протективный уровень концентрации анти HBsAg составляет 10 мМЕ/мл. Тестирование проводилось в референс лаборатории ВОЗ (Агентство по защите здоровья), Великобритания, Лондон.

Для тестирования IgG антител к кори, IgG антител к краснухи (146 часто болеющим детям город и 142-села) были использованы рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) тест системы ИФА в 2011-2012 годах для определения напряжённости поствакцинального иммунитета на базе вирусологической лаборатории ТНИИПМ. Живая вакцина для активной иммунизации против кори (штамм Эдмонстона-Загреба) ещё более ослабленный вирус кори, полученный из штамма Эдмонстона- Эндерс и компонент краснухи это ослабленный штамм Уиста РА 27/3. Вирусные штаммы обеих вакцин адаптированы и репродуцированы на культурах человеческих диплоидных клеток.

Использовали метод «Реакция нейтрализации в культуре клеток Vero» для определения специфического иммунитета к дифтерии.

Определение напряжённости поствакцинального иммунитета было проведено в той же лаборатории у 50 практически здоровых и 92 часто болеющих детей (мальчиков-39, девочек-53) вакцинированных пентавалентной вакциной, в 16-23 месяца после ревакцинации АКДС, в 6 лет после ревакцинации АДС. Тестирование проведено в референс лаборатории ВОЗ (Агентство по защите здоровья, Великобритания, Лондон). Интерпретацию результатов оценивали по окончательному значению оптической плотности. Уровни защиты: базовая защита -0,01 до 0,1; полная защита - >0,1; долгосрочная защита- >1,0.

2.8. Предварительная подготовка к вакцинации часто болеющих детей

<table>
<tr><th colspan="4">Предвакцинальный период</th></tr>
<tr><td>режим дня
1.За две недели до прививки не посещения детских учреждений.
2.достаточное пребывание на свежем воздухе.
3.удлиненный ночной сон (9 часов) и дневной сон (1,5-2 часа).
4.температура воздуха в помещении 24^{0}С, влажность воздуха не ниже 40%</td><td>диета
1.преимущественно грудное вскармливание с своевременным введением прикормов.
2.гипоаллергенная диета (исключить цитрусовые, шоколад, орехи) за 7 дней до и 7 дней после вакцинации.
3.достаточное количество белка соответственно возрасту (мясо, творог, сыр).
4.свежие фрукты и овощи.
5.прием малыми порциями раз в сутки соответствие с биологическим возрастом.</td><td>выявление и санация хронических очагов инфекции
1.Хронический тонзиллит, фарингит и отит (орошение зева бактерицидными препаратами.
2.лечение кариеса зубов и глистной инвазии</td><td>медикаментозное лечение
1.антигистаминные препараты в течении 5-7 дней
2. иммуномодуляторы (анаферон, виферон, интерферон, циклоферо).
3.биостимуляторы (экстракт элеутерококка, настойка корня жень-шеня)
4.неспецефическая гипосенсибилизация
5.витаминотерапия (С и группы В).
6.фитотерапия(поить отваром шиповника, ромашки).</td></tr>
<tr><td colspan="4">Вакцинальный период-период ремиссии после введения вакцин и последующие 10-14 дней поле прививки</td></tr>
<tr><td colspan="4">1.вакцинация назначается в утренние часы.
2. осмотр врача иммунолога
3. термометрия
4.назначение антигистаминных препаратов два раза в день.(от 4 до 7 дней).
5.наблюдение медицинской сестры и врача в течении 1,5 часа
6.продолжить незаконченные медикаментозное лечение.</td></tr>
<tr><th colspan="4">Поствакцинальный период</th></tr>
<tr><td colspan="4">1. В течении 1,5 месяца после вакцинации по показаниям симптоматическое лечение.
2. Определение сроков следующих вакцинных препаратов
3. Профилактика и лечение гипотрофии, рахита, анемии.
4. Реабилитационные мероприятия (дыхательная и лечебная гимнастика, занятия спортом.)
5. Диспансерное наблюдение в течении 5 лет.</td></tr>
</table>

Рисунок 2.2.- Алгоритм проведения предварительной подготовки ЧБД

2.9. Методы статистической обработки материала

Статистический анализ проводили на ПК с помощью прикладной программы «Statistics 6 ″0″.

Статистическая значимость между сравниваемыми величинами параметров определяли с помощью критерий U (непараметрический критерий Манна-Уитни), значимость различия средних показателей.При множественном анализе зависимых величин использовалиFriedmanANOVA, а при парном исследовании зависимых величин - Т-критерий Вилкоксона. Для множественных независимых значений использовали Н-критерий Крускала-Уоллиса, для малых выборок-непараметрического критерий Спирмана, для относительных величин с помощью критерия χ^2**.** Нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Глава 3. Распостранённость, факторы риска и клинические особености часто болеющих детей города и села по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра

Знание эпидемиологии ЧБД имеет большое теоретическое и практическое значение, способствует выявлению связи заболеваемости с условиями жизни ребёнка, определяя факторы риска, и даёт возможность составления климато - географической карты распространения отдельных заболеваний и оценить их клинические особенности. В последние десятилетия появились всё большие данные подтверждающие рост заболеваемости часто болеющих детей, как в городе, так и в сельской местности. Высокая распространённость различных форм заболеваний у часто болеющих детей, склонность к хроническому течению определяют актуальность эпидемиологического изучения данного контингента детей. Изучение эпидемиологии ЧБД имеет большое значение для выявления их причин, лечения и профилактики, а также для совершенствования реабилитационной службы.

3.1. Распространённость часто болеющих детей города и села по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра.

Нами изучена распространённость по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра, часто болеющих детей в условиях города и села. Осмотрено 26064, выявлено 13006 часто болеющих детей. Обследовано 600 часто болеющих детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, из них 263 (43,8%) ребёнка жители города и 337 (56,2%) детей села. 150 детей составили контрольную группу.

По данным обращаемости было 200 (33,3%) детей города и 175 (29,2%) села. По данным целевого медицинского осмотра 63 (10,5%) ребёнка были из города и 162 (27,0%) из села. Среди всех выявленных больных преобладали девочки.

У часто болеющих детей острые заболевания, как правило, проявлялись в виде инфекции верхних дыхательных путей (ринит, назофарингит, ангина, ларинготрахеит) и заболеваний уха (отит, синусит, евстахеит) (рисунок 3.1.).

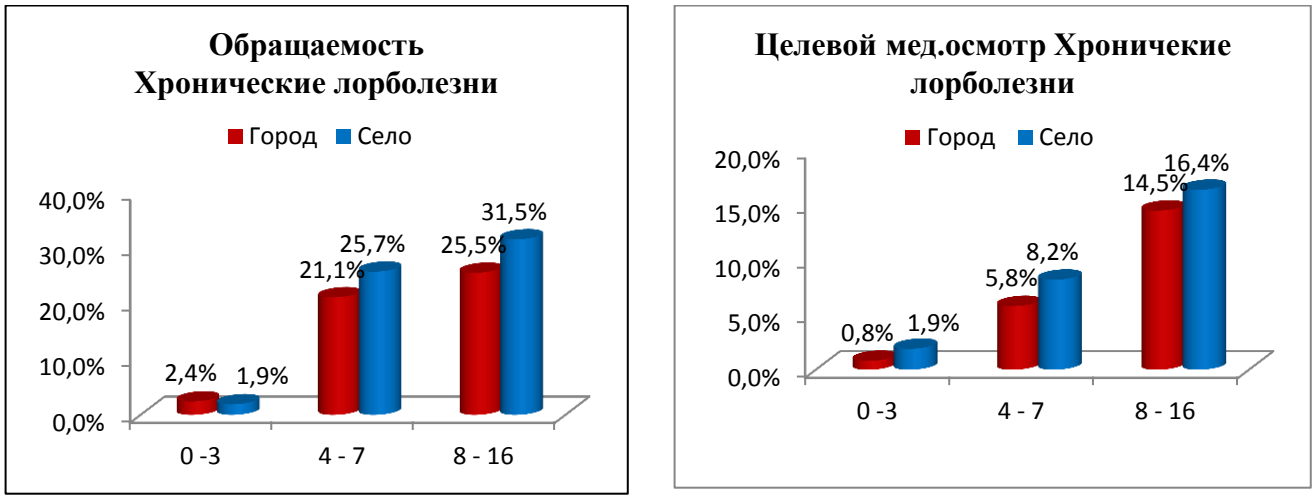

Рисунок 3.1.- Хронические заболевания лор-органов часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра города и села

Как видно из рисунка по данным обращаемости заболевания лор-органов встречались больше в городе, чем на селе, что связано со своевременной обращаемостью детей и диагностикой. По данным целевого медицинского осмотра отмечается больше на селе.

Одним из частых осложнений ОРИ у часто болеющих детей были бронхиты, пневмонии, которые диагностировались чаще до трёх лет, как в городе, так и на селе (рисунки 3.2. и 3.3.).

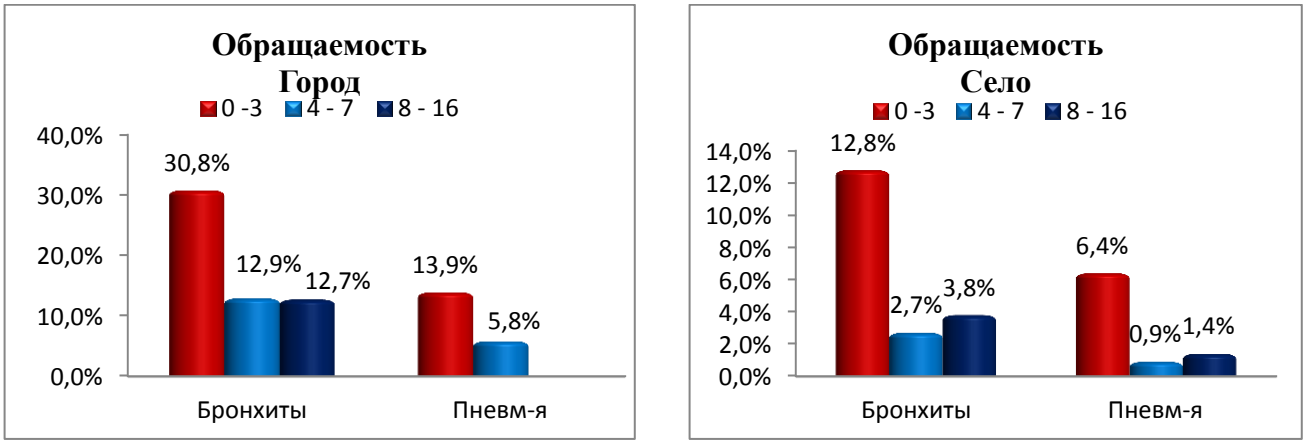

Рисунок 3.2.- Бронхиты и пневмонии часто болеющих детей по данным обращаемости и города и села

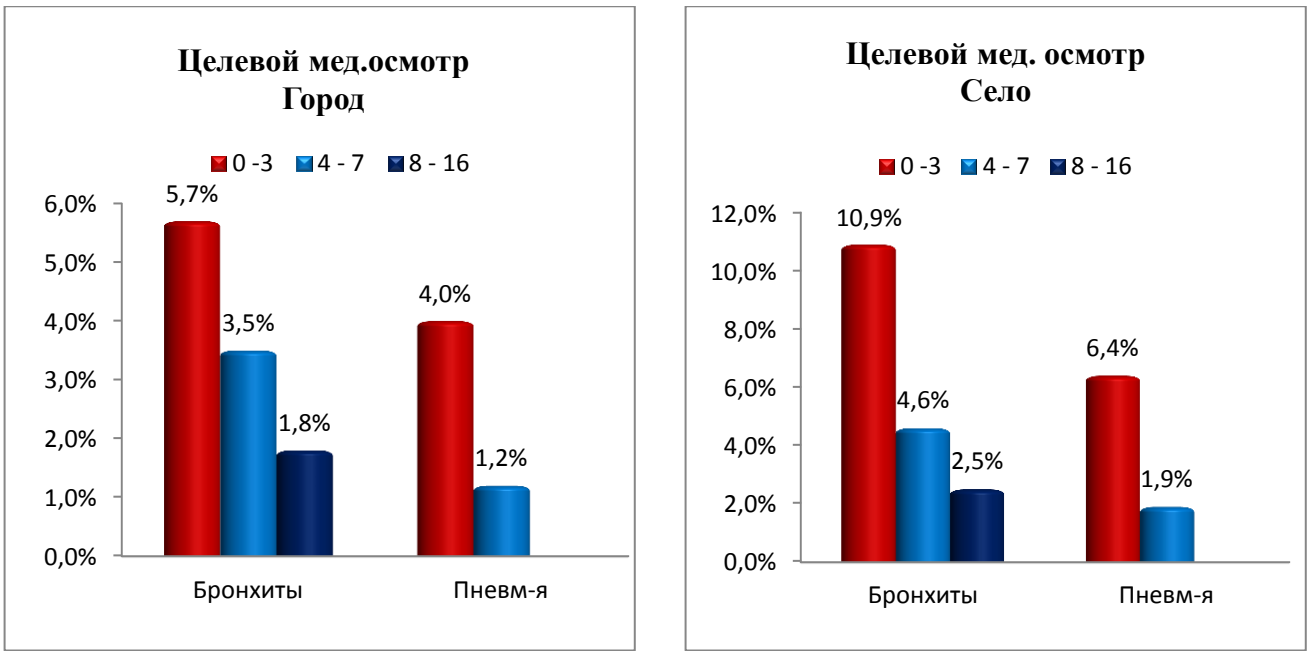

Рисунок 3.3.- Бронхиты и пневмонии часто болеющих детей по данным целевого медицинского осмотра города и села

Следует отметить, что по данным обращаемости бронхолёгочная патология преобладала в городе, чем на селе, т. к. лучше поставлена диагностика, по данным целевого медицинского осмотра преобладала на селе.

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у ЧБД реже наблюдались в городе, чем на селе (рисунок 3.4.)

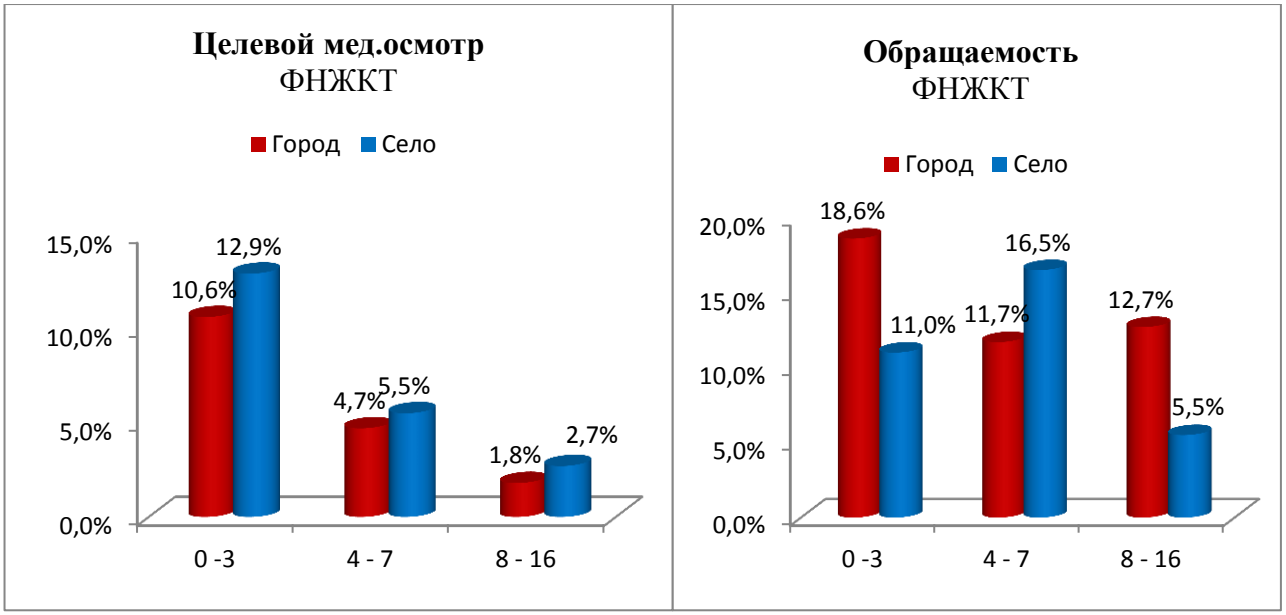

Рисунок 3.4.- Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра города и села

ОРИ с гастроинтестинальным синдромом выявлялось во всех возрастных группах, но чаще у детей до 3 лет, по - видимому связано с анатомо-

физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста, а у детей старшего возраста связано с наличием глистной инвазии (56,6%).

У часто болеющих детей с отягощённым анамнезом по аллергии, выявлялись респираторные аллергозы (аллергический ринит, ларингит, трахеит, бронхит), как в городе, так и на селе (рисунок 3.5.).

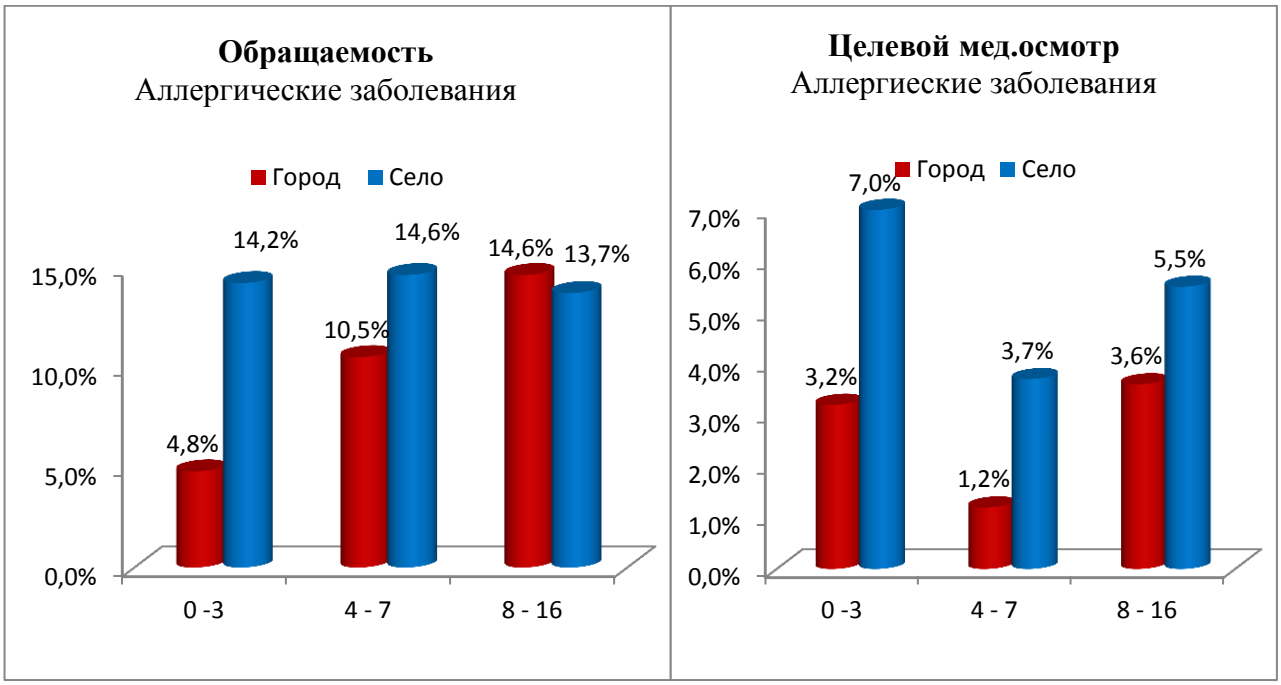

Рисунок 3.5.- Аллергические заболевания часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра города и села

Результаты наших исследований выявили, что по обращаемости аллергические заболевания преобладали в городе, а по данным целевого медицинского осмотра на селе. Течение заболеваний и клиническая картина респираторных аллергозов была типичной и не зависела от места проживания детей, но заболеваемость у детей села диагностировалась значительно поздно. У большинства из них заболевание имело рецидивирующий характер, трудно поддавалось терапии.

Заслуживала внимания сочетанная патология (27,6%): бронхолёгочная патология в сочетании с хроническими заболеваниями лор-органов, функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта и аллергической патологией (рисунок 3.6.).

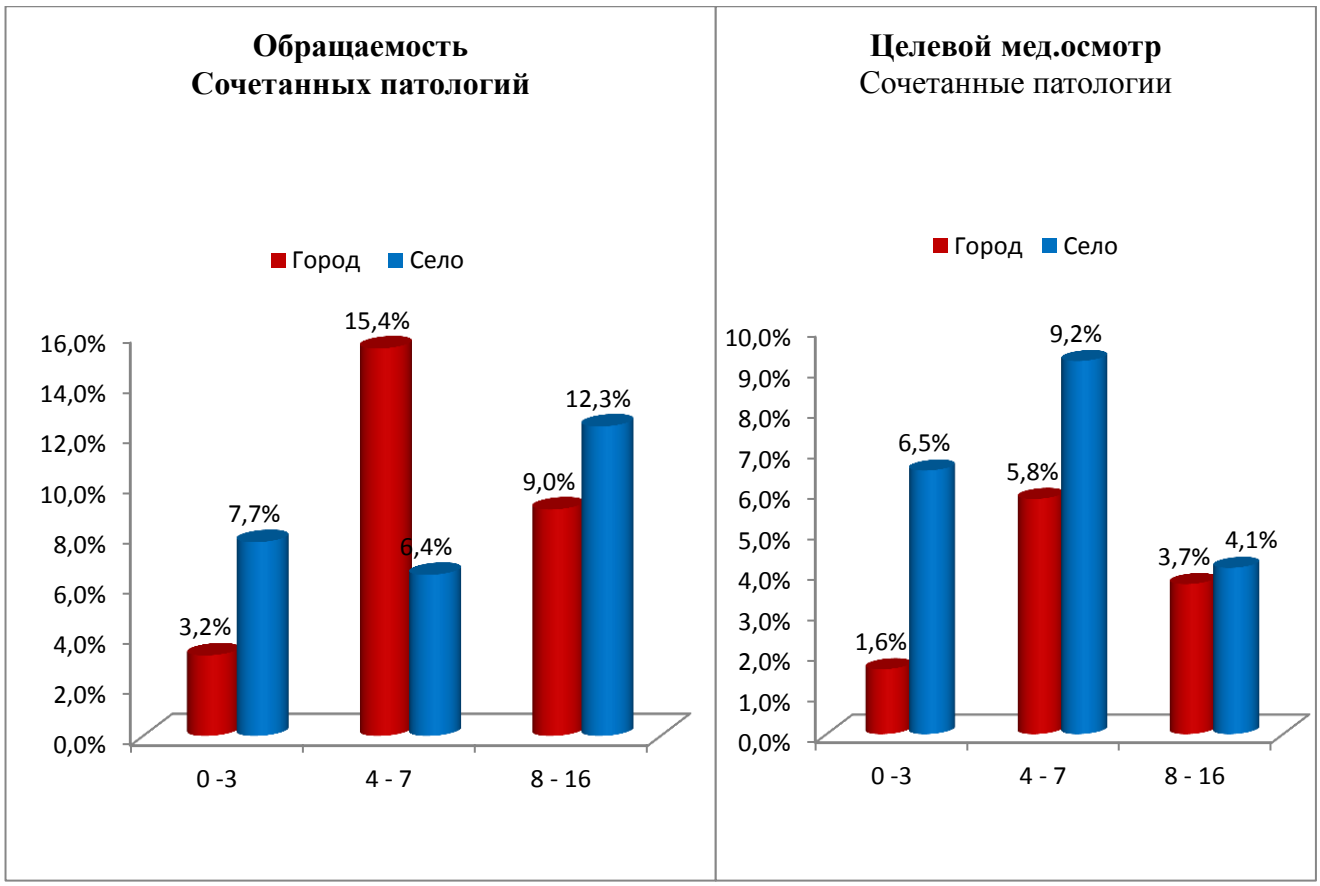

Рисунок 3.6.- Сочетанная патология часто болеющих детей по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра города и села

Как видно из рисунка сочетанная патология чаще встречалась на селе, чем в городе, как по данным обращаемости, так и целевого медицинского осмотра.

Таким образом, выявлено, что число часто болеющих детей больше на селе, чем в городе. По данным обращаемости в городе преобладали дети с хроническими заболеваниями лор-органов и бронхолёгочной патологией, что видимо, связано с лучшей диагностикой. А по данным целевого медицинского осмотра все нозологические формы заболеваний были выше на селе, что, по-видимому, связано было с неблагоприятными медико-биологическими, социально-гигиеническими факторами риска.

3.2. Факторы риска, способствующие развитию часто болеющих детей.

В результате исследования установлено, что у 97,8% часто болеющих детей в анамнезе отмечалось воздействие различных факторов риска. Наиболее частые материнские, антенатальные факторы (таблица 3.1.).

Таблица 3.1.- Материнские факторы риска

Фактор	Обращаемость		Целевой мед.осмотр	
	город n=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Болезни сердечно-сосудистой системы	37,0±3,4%*** *(74)*	18,3±2,9% *(32)*	25,4±5,5% *(16)*	20,4±3,2% *(33)*
Болезни почек и мочевыводящих путей	32,0±3,3%* *(64)*	22,8±3,2% *(40)*	28,6±5,7%** *(18)*	13,0±2,6% (21*)*
Болезни органов дыхания	36,5±3,4%*(73)*	29,1±3,4% *(51)*	28,6±5,7%** *(18)*	12,3±2,6% *(20)*
Анемии	40,0±3,5%** *(80)*	24,6±3,2% *(43)*	33,3±5,9% *(21*)	21,0±3,2% *(34*)
Эндокринная патология	28,5±3,2%** *(57)*	16,6±2,8% *(29*)	23,8±5,4% *(15)*	13,6±2,7% *(22)*
Аллергические заболевания	28,5±3,2% *(57*)	20,0±3,0% *(35)*	19,1±4,9%* *(12)*	8,6±2,2% *(14)*
Гипертензивные нарушения	45,0±3,5%*** *(90)*	21,1±3,1% *(37)*	39,7±6,2%** *(25)*	20,4±3,2% *(33)*
Воспалительные заболевания женских половых органов	37,0±3,4%* *(74)*	26,3±3,3% *(46)*	27,0±5,6% *(17)*	19,7±3,1% *(32)*

Примечание :- *p-< 0,05; -p<0,01;*** p<0,001 статистическая значимость различий показателей по данным обращаемости, так и целевого медицинского осмотра села по сравнению с городом (по критерию χ^2).**

Материнские факторы, как по обращаемости,так и по целевому медицинскому осмотру преобладали в городе, чем на селе. Достоверно чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (37,0% против 18,3%; p<0,001), и гипертензивные нарушения (45,5% против 21,1%; p<0,001), анемии и эндокринная патология (p<0,01), что связано с поздней выявляемостью в сельских условиях. По данным целевого медицинского осмотра заболевания органов дыхания (28,6% против 12,3%; p<0,01) и гипертензивные нарушения (39,7% против 24,0%; p<0,01).

Несвоевременно проведенная терапия больных беременных неблагоприятно влияла на плод, способствовала развитию хронической гипоксии,

внутриутробному инфицированию, рождению недоношенных детей и внутриутробной задержке развития плода - это группы риска по развитию частой заболеваемости. У большинства женщин (78,0%) имеющих неблагоприятные факторы на ранних сроках и во второй половине беременности имелась угроза прерывания беременности, особенно страдающих гипертонией.

Особый интерес в возникновении частых заболеваний представляют дети с патологией плаценты, пуповины, которые выявлены по данным обменных карт (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. -Частота встречаемости патологии плаценты, пуповины часто болеющих детей города и села

Фактор	**Город n=200**	**Село n=175**
Кровотечения	19,5±2,8%*** (*39*)	6,3±1,8% *(11)*
Фетоплацентарная недостаточность	53,5±3,5%*** *(107)*	30,3±3,5% *(53)*
Отслойка плаценты	2,5±1,1% *(5)*	4,0±1,5% *(7)*
Центральное краевое предлежание плаценты	1,5±0,9% *(3)*	3,4±1,4% *(6)*
Обвитие пуповины вокруг шеи и туловища	27,0±3,1% *(54)*	25,7±3,3% *(45)*
Короткая, длинная пуповина	10,0±2,1% *(20)*	9,7±2,2% *(17*)

Примечание :-*p<0,001 статистическая значимость различий показателей в городе по сравнению с селом (по критерию χ^2)**

Из акушерско-гинекологических факторов риска достоверно чаще наблюдались в городе, чем на селе фетоплацентарная недостаточность (53,5% против 33,3%; p<0,001) в городе и кровотечения (19,5% против 6,3%; p<0,001), в меньшем случаи патология плаценты и пуповины.

Весьма серьезными, но неуправляемыми факторами риска была неонатальная патология (таблица3.3.).

Таблица 3.3. -Заболеваемость ЧБД в зависимости от патологии плода и родов (неонатальная патология)

Фактор риска	Данные обменных карт	
	Город n=200	**Село n=175**
Экстренное кесарево сечение	15,0±2,5%* *(30)*	8,0±2,0% *(14)*
Рождение до 37 нед. и после 42 нед. беременности	43,5±3,5%** *(87)*	27,4±3,4% *(48)*
Раннее излитие околоплодных вод	28,0±3,2%** *(56)*	16,6±2,8% *(29)*
Патология родов	21,0±2,9%*** *(42)*	38,9±3,7% *(68)*
Многоплодная беременность	9,0±2,0% *(18)*	6,9±1,9% *(12)*
в/у гипотрофия	46,5±3,5%*** *(93)*	25,7±3,3% *(45)*
Родовая травма	24,0±3,0% *(48)*	17,1±2,8% *(30)*
Асфиксия	35,0±3,4% *(70)*	28,0±3,4% *(49)*
Пороки развития ЦНС, ССС, почек	6,0±1,7% *(12)*	5,1±1,7% *(9)*
Внутриутробная инфекция (пневмония, сепсис)	22,5±2,9%* *(45)*	13,1±2,5% (23)
Групповая несовместимость крови матери и плода	2,5±1,1% *(5)*	1,7±1,0% *(3)*

Примечание: *p<0,05;-p<0,01-***p<0,001 статистическая значимость различий показателей в городе по сравнению с селом (по критерию χ^2).**

Патология плода и родов преимущественно наблюдалась больше в городе, что было статистически значимо: патология родов, внутриутробная гипотрофия (p<0,001), что, несомненно, усугубляло течение родов, способствовало развитию асфиксии, родовой травмы и в последующем перинатальной энцефалопатии и именно они в дальнейшем составили группу часто болеющих детей. Существенными факторами риска на сегодняшний день являются внутриутробные инфекции (хламидии, цитомегаловирус и др.).

В последние годы в связи с неблагоприятными социально-экономическими условиями наблюдается ухудшение состояния здоровья детей, повышение заболеваемости. В связи с этим нами изучена по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра, в условиях города и села влияние наиболее значимых управляемых факторов риска на их развитие.

Нами проведен анализ влияния ряда факторов на проявления и клиническое течение заболеваемости ЧБД. Нас интересовали социально-биологические факторы, которые, несомненно, являлись одной из причин развития частых заболеваний (таблица 3.4.).

Таблица 3.4.- Социально-биологические факторы у ЧБД

Фактор	**Обращаемость**		**Целевой мед.осмотр**	
	город n=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Стрессовые ситуации	9,0±2,0% (*18*)	18,9±3,0%** *(33)*	3,2±2,2% *(2)*	15,4±2,8%* *(25)*
Возраст матери 40 лет и старше	3,5±1,3% *(7)*	16,9±1,9% *(12)*	1,58±1,6% *(1)*	7,4±2,1% *(12)*
Возраст матери до 18 лет	6,0±1,7% (*12)*	18,9±3,0%*** *(33)*	3,2±2,2% *(2)*	14,2±2,7%* *(23)*
Родственный брак	4,5±1,5% *(9)*	12,6±2,5%** *(22)*	6,3±3,1% *(4)*	14,8±2,8% *(24)*
Большая, многодетная семья	10,0±2,1% *(20)*	26,3±3,3%*** *(46)*	4,8±2,7% *(3)*	24,1±3,3%*** *(39)*
Неполная семья	10,0±2,1% *(20)*	21,7±3,1%** *(38)*	4,8±2,7% *(3)*	17,3±3,0%* *(28)*
Вредные привычки родителей	9,0±2,0% *(18)*	21,7±3,1%*** *(38)*	6,3±3,1% *(4)*	19,7±3,1%* *(32)*

Примечание :-*p<0,05; ** p<0,01;-*p<0,001 статистическая значимость различий показателей как по данным обращаемости, так и целевому осмотру села по сравнению с городом (по критерию χ^2).**

Анализ социально-биологических факторов выявил статистически значимовысокую частоту всех факторов, но более выражены возраст матери до 18 лет (p<0,001), большая многодетная семья(p<0,001), вредные привычки родителей(p<0,001), как по данным обращаемости, так и целевого медицинского

осмотра преобладали на селе, что способствовало высокой заболеваемости детей.

Большое значение в развитии заболевания играли социально-экономические факторы в семье (таблица 3.5.).

Таблица 3.5.-Социально-экономические факторы у ЧБД

Фактор	**Обращаемость**		**Целевой мед.осмотр**	
	городn=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Низкая социально-экономическая профессия отца и неадекватная финансовая опора для семьи	20,0±2,8% *(40)*	34,3±3,6%** *(60)*	39,7±6,2% *(25)*	53,1±3,9% *(86)*
Неудовлетворительные материальные условия	25,0±3,1% (*50)*	50,3±3,8%*** *(88)*	47,6±6,3% *(30)*	54,3±3,9% *(88)*
Недостаточное питание в детстве в подростковом возрасте	20,0±2,8% *(40)*	40,0±3,*7%**** *(70)*	63,5±6,1% *(40)*	63,0±3,8% *(102)*
Недостаточное питание до и во время беременности	30,0±3,2% *(60)*	45,7±3,8%** *(80)*	63,5±6,1% *(40)*	69,1±3,6% *(112)*

Примечание:p-< 0,01;***p<0,001 статистическая значимость различий показателей по данным обращаемости села по сравнению с городом (по критерию χ^2).**

Неудовлетворительные материальные условия по данным обращаемости больше (p<0,001) на селе, чем в городе. Недостаточное питание до и во время беременности способствовало рождению детей с врожденной гипотрофией (p<0,01). Этот контингент в последующем составил группу часто болеющих детей. Установлено высокая частота такого фактора, как недостаточность питание в детстве и в подростковом возрасте, особенно на селе (p<0,001), которая способствовала снижению резистентности организма ребёнкаи формированием хронических очагов инфекции (хронический ринит, отит, тонзиллит), развитию фоновых заболеваний (рахит, гипотрофия, анемия).

Определенный интерес представляет выяснение связи между частотой заболевания и социально-бытовыми условиями (таблица 3.6.).

Таблица 3.6.- Социально-бытовые факторы у ЧБД

Фактор	**Обращаемость**		**Целевой мед.осмотр**	
	город n=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Неудовлетворительные санитарно-бытовые условия	29,0±3,2% *(58)*	67,1±3,5%*** *(107)*	76,2±5,4% *(48)*	67,3±3,7% *(109)*
Холодное,сырое помещение	16,9±2,6% *(32)*	75,4±3,3%*** *(132)*	50,8±6,3% *(32)*	73,4±3,5%** *(119)*
Неудовлетворительное санитарно-гигиеническое содержание квартиры	27,0±3,1% *(54)*	76,5±3,2%*** *(134)*	69,8±5,8% *(44)*	71,0±3,6% *(115)*
Ребёнок спит в «говоре» и на полу	35,0±3,4% *(70)*	90,8±2,2%*** *(159)*	88,9±4,0% *(56)*	87,6±2,6% *(142)*

Примечание :- **p-< 0,01*p<0,001 статистическая значимость различий показателей по данным обращаемости, так и целевого медицинского осмотра села по сравнению с городом (по критерию χ^2).**

Как видно из таблицы примерно у 1/3 часто болеющих детей из города и более 70,0% детей из села проживали в неудовлетворительных материально-бытовых условиях (санитарно-бытовые, холодное, сырое помещение, ребёнок спит в говоре или на полу и конечно же санитарно-гигиенические условия) ($p<0,01$), что как правило, способствовали частым заболеваниям респираторного и желудочно-кишечного тракта.

Большое научно-практическое значение представляет влияние характера вскармливания на частоту заболеваемости (рисунок 3.7.). К сожалению, в последнее время отмечается тенденция к смешанному вскармливанию, как в городе, так и на селе, и особенно мы наблюдали среди часто болеющих детей.

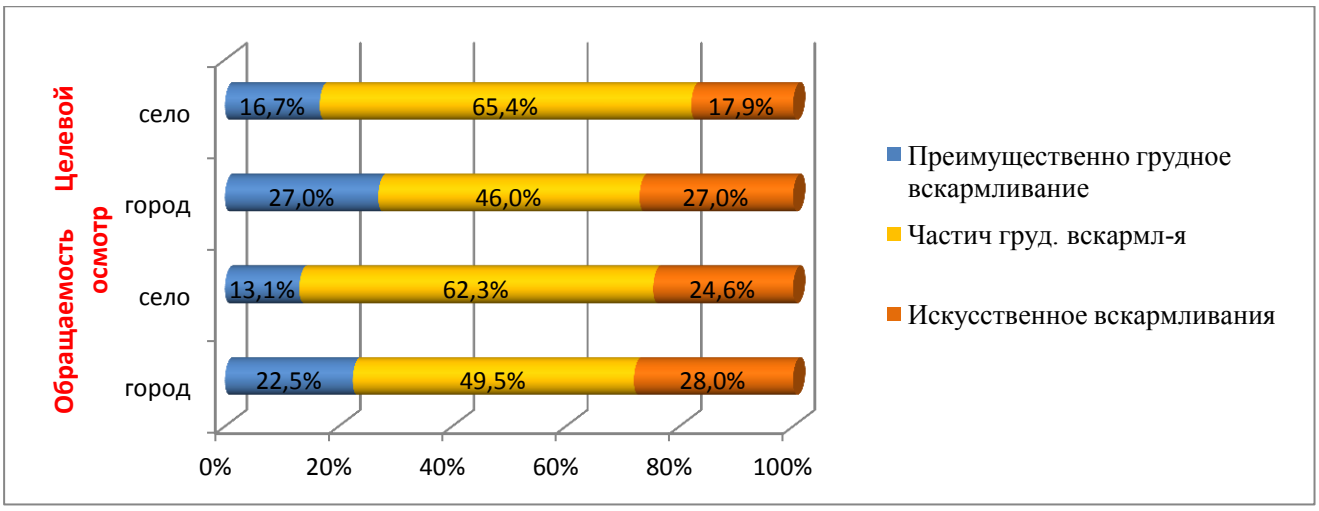

Рисунок 3.7.- Влияние характера вскармливания на развитие ЧБД по данным обращаемости, так и данным целевого медицинского осмотра

Число ЧБД по обращаемости составляли те, которые находились преимущественно на искусственном и частично-грудном вскармливании и полученные данные были статистически значимы ($p<0,05$). В анамнезе этих детей отмечено, что практически у всех на первом и втором году жизни проводилось нерациональное, беспорядочное вскармливание. Не назначалась коррекция минеральными веществами и витаминами, прикормы вводились несвоевременно или вообще не вводились. Многие дети, особенно на селе, в качестве докорма получали цельное коровье молоко (62,3%) или питались с общего стола. Всё это приводило к снижению резистентности организма и частым заболеваниям.

Стоит выделить, что течение заболеваний среди ЧБД при сочетании с с неблагоприятным преморбидным фоном, прежде всего среди детей раннего возраста, харктеризовалось своими особенностями. В связис с этим исследование данных особенностей имеет повышенный практический интерес (таблица 3.7.).

Таблица 3.7.- Заболеваемость детей города и села в зависимости от преморбидного фона

Фактор	**Обращаемость**		**Целевой мед.осмотр**	
	город n=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Рахит	26,0±3,1% *(52)*	41,1±3,7%** *(72)*	31,7±5,9% *(20)*	48,8±3,9%* *(79)*
Анемия	24,5±3,0% *(49)*	57,1±3,7%*** *(100)*	85,7±4,4% *(54)*	50,6±3,9%*** *(82)*

Продолжения таблицы 3.7

Гипотрофия	17,5±2,7% *(35)*	32,0±3,5%** *(56)*	30,2±5,8% *(19)*	48,1±3,9%* *(78)*
Аномалии конституции	25,5±3,1% *(51)*	40,6±3,7%** *(71)*	30,7±5,8% *(19)*	51,8±3,9%** *(84)*
Аллергические заболевания	24,5±3,0% *(49)*	37,1±3,6%* *(65)*	49,2±6,3% *(31)*	33,3±3,7%* *(54)*
ПЭП	47,5±3,5% *(95)*	60,6±3,7%* *(106)*	66,7±5,9% *(42)*	48,8±3,9%* *(79)*

Примечание: *p<0,05;-p<0,01-***p<0,001 статистическая значимость различий показателей села по сравнению с городом(по критерию χ^2).**

Дети с преморбидным фоном статистически значимо преобладали преимущественно на селе (p<0,001) как по обращаемости, так и по целевому медицинскому осмотру, так как не проводилась своевременная диагностика, профилактика и адекватное лечение.

Большое значение в частом развитии заболеваний имеет наличие хронического инфекционного процесса в организме (кариозное поражение зубов, паразитарные инвазии, пиелонефрит, гастрит), что обуславливает более длительное вирусное воздействие. Вышеуказанные патологии относятся к факторам риска развития заболеваний респираторного тракта и обострения хронических патологий (таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Заболеваемость ЧБД города и села от наличий хронических очагов инфекции

Нозология хронических очагов инфекции	**Обращаемость**		**Целевой мед.осмотр**	
	город n=200	**село n=175**	**город n=63**	**село n=162**
Кариес зубов	18,5±2,8% *(37)*	28,6±3,4%* *(50)*	23,8±5,4% *(15)*	32,7±3,7% * *(53)*
Глистная инвазия	53,5±3,5% *(107)*	56,6±3,7% *(99)*	52,4±6,3% *(33)*	32,1±3,7%** *(52)*
Инфекция мочевыводящих путей	15,0±2,5% *(30)*	6,9±1,9%* *(12)*	19,0±4,9% *(12)*	9,9±2,3% *(16)*
Хронический гастрит	13,0±2,4% *(26)*	8,0±2,0% *(14)*	4,8±2,7% *(3)*	18,5±3,0%** *(30)*

Примечание: *p<0,05;-p<0,01- статистическая значимость различий показателей в городе по сравнению с селом (по критерию χ^2) .**

По данным обращаемости и целевого медицинского осмотра кариес зубов (28,6% против 18,5% и 32,7% против 23,8%; p<0,05). По данным целевого медицинского осмотра хронический гастрит статистически значимо преобладал на селе (18,5% против 4,8%; p<0,01). В последние годы получены данные о значительной роли паразитарных инвазий кишечника в патогенезе часто болеющих детей. По нашим данным и мнению ряда авторов[10,179], глистная инвазия-первое звено в патологии желудочно-кишечного тракта воздействующее, как серьёзный иммуносупрессор и вызывающий сенсибилизацию организма. Что же касается инфекций мочевыводящих путей, по данным обращаемости (p<0,05), преобладали в городе, чем на селе, что связано с плохой выявляемостью и несвоевременно проведенным полноценным обследованием.

Обострение заболевания у ЧБД зависело от сезона года (рисунок 3.8. и 3.9.).

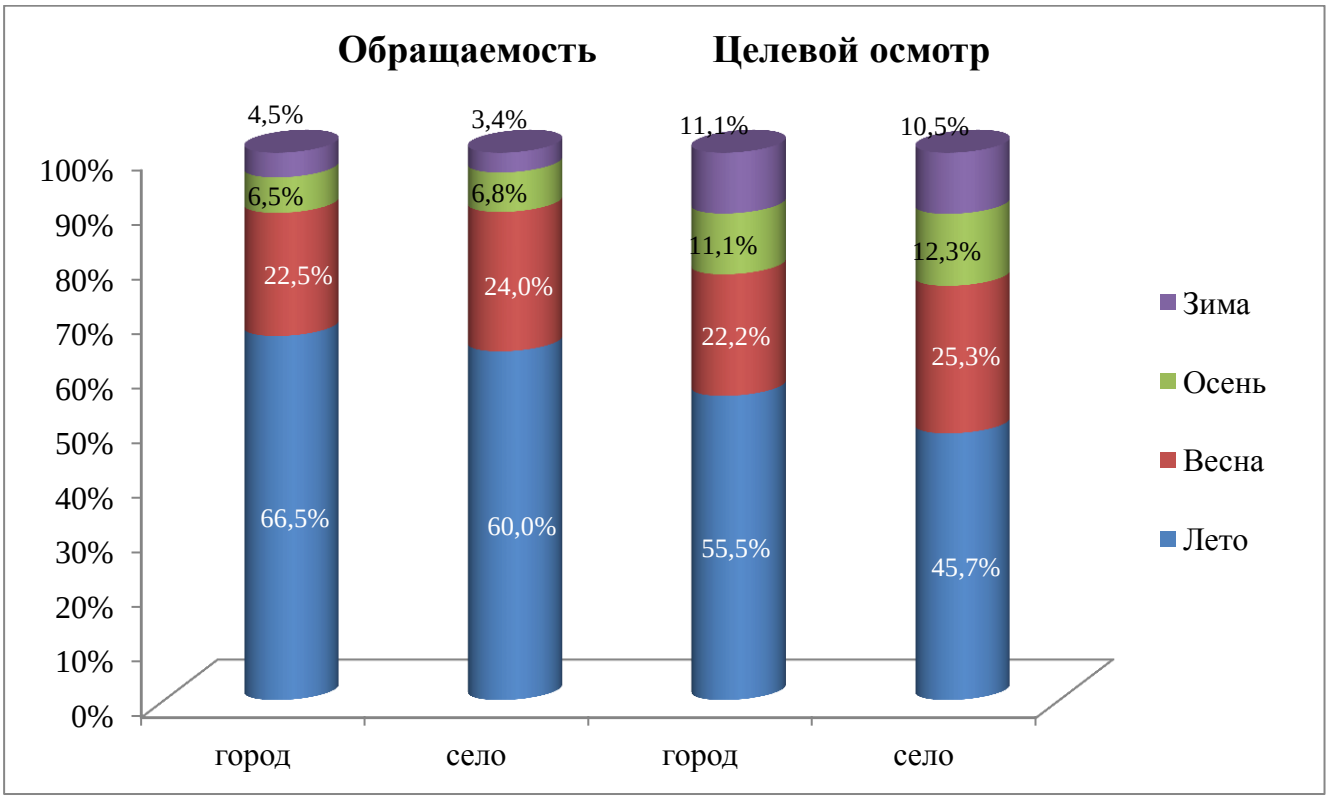

Рисунок 3.8.-Характеристика заболеваемости ЧБД в зависимости от сезона года (летне-весеннее время) по данным обращаемости и данным целевого медицинского осмотра как в городе, так и на селе

В летне-весеннее время преобладали диареи (p<0,001), как в городе , так и на селе.

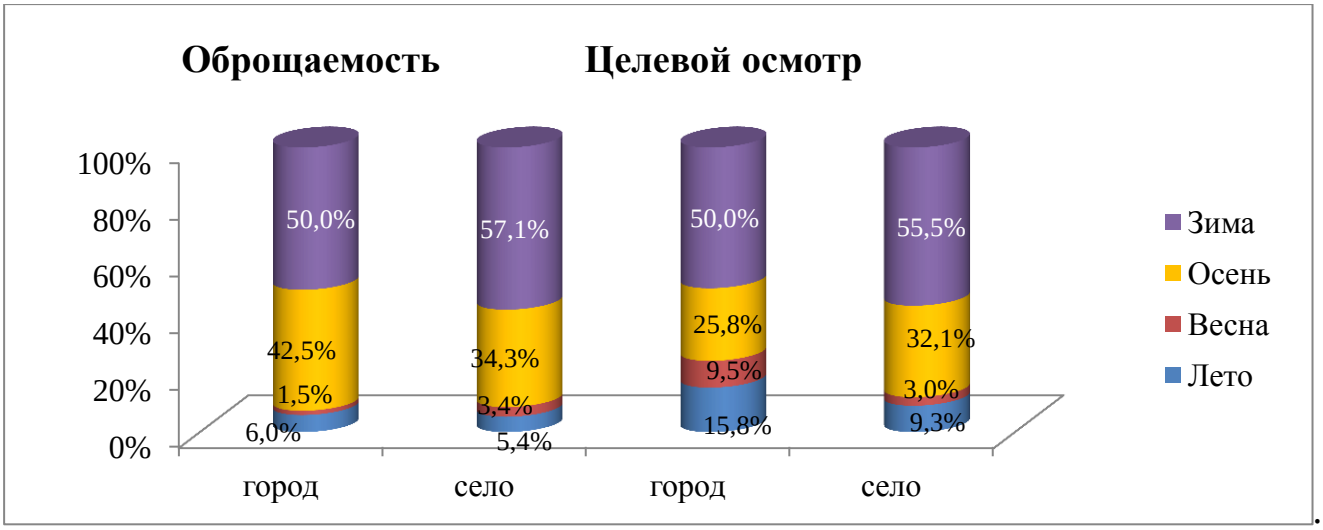

Рисунок 3.9.-Характеристика заболеваемости ЧБД в зависимости от сезона года (зимне-осеннее время) по данным обращаемости и данным целевого медицинского осмотра, как в городе, так и на селе

Простудные заболевания наблюдались преимущественно в зимне-осеннее время, как в городе, так и на селе,но данные были статистически не значимы.

Таким образом, результаты анализа показали, что наличие неблагоприятных социально-биологических, социально-экономических и социально-бытовых условий были выявлены как по обращаемости, так и по целевому медицинскому осмотру. Они констатированы как в городе, так и на селе и способствовали развитию у матерей анемических состояний, заболеваниям органов дыхания, почек, воспалительным заболеваниям женских половых органов, патологии беременности и родов, что определяло состояние плода и его адаптивные возможности. Нерациональное вскармливание, развитие неблагоприятного фона и наличие хронических очагов инфекции приводило к запаздыванию развития иммунной системы, к нарушению анатомо-физиологических особенностей респираторного аппарата, желудочно-кишечного тракта у детей и других органов и систем.

Поэтому требуется проведение рациональной профилактики, как в антенатальном, так и постнатальном периодах развития детей.

3.3. Клинические проявления заболеваний у часто болеющих детей.

Результаты общеклинического обследования 600 ЧБД позволили нам выделить клинические проявления и течение соматических заболеваний. При комплексной оценки состояния здоровья 83,3% относились ко второй группе, а 16,7% относились к третьей группе здоровья.

По структуре заболеваемости у ЧБД были выявлены: бронхиты, пневмонии, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, аллергические заболевания (респираторные аллергозы), хронические заболевания лор-органов , сочетанная патология(таблица 3.9.).

Таблица 3.9. – Структура заболеваемости часто болеющих детей города и села

Заболевания	**Город n-263**			**Село n-337**		
	Возраст (в годах)					
	0-3 (n-123)	4-7 (n-85)	8-16 (n-55)	0-3 (n-155)	4-7 (n-109)	8-16 (n-73)
Бронхиты	35(28,4%)	14(16,5%)	8(14,5%)	44(29,3%)	8(7,3%)	5(6,8%)
Пневмонии	22(17,9%)	6(7,0%)	-	20(12,0%)	3(2,7%)	1(1,4%)
ФНЖКТ	30(24,5%)	14(16,5%)	8(14,5%)	40(25,8%)	24(22,0%)	6(8,2%)
Аллергичес. заболевания	16(13,0%)	13(15,2%)	10(18,2%)	23(14,8%)	20(18,5%)	14(19,3%)
Хр. заб.лор органов	4(3,2%)	23(27,0%)	22(40,0%)	6(3,9%)	37(33,9%)	35(47,9%)
Сочетанная патология	16(13,0%)	15(21,2%)	7(12,8%)	22(14,2%)	17(15,6%)	12(16,4%)

Как видно из таблицы ЧБД чаще встречались до 3 лет и преобладали дети села во всех возрастных группах. Все ЧБД по тяжести заболевания были разделены на 3 группы (таблица 3.10.)

Таблица 3.10.-Оценка состояния здоровья ЧБД проводили по критериям предложенным Г.А.Самсыгиной(2006)

Показатель	**Степень тяжести**		
	легкая степень (n-300)	**средней тяжести (n-200)**	**тяжелая степень (n-100)**
Частота ОРИ	3-4 раза в год	5-6 раз в год	6-7 и более раз в год
Осложнения	Бронхит-1-2 Пневмония-1 раз ФНЖКТ3-4 Аллергия-2-3	Бронхит-2-3 Пневмония-1 -2 ФНЖКТ 4--5 Аллергия-3-4	Сочетанная патология: лор-патология+ бронхол.заболеван.+ аллергические забол.+ ФНЖКТ

Продолжения таблицы 3.10

Обострение	1-2 раза в год	3-4 раза в год	4-5 раз в год
Течение заболевания	1 неделя	длительное выздоровление 2-3 нед.	волнообразное
Ремиссия	стойкая	кратковременная	отсутствие ремиссии
Выздоровление	в течении 1 недели	в течении 2 недель	в течении 3-4 недель в более
Эффективность терапии	эффективна	длительное лечение	эффективность незначительная
Анамнез жизни	Удовлетворительный	неудовлетворительный	неудовлетворительный
Вскармливание	преимущественно грудное и частично-грудное	частично-грудное, искусственное, нерациональное питание	частично-грудное, искусственное, нерациональное питание
Уход	хороший	удовлетворительное	плохой
Материально-бытовые условия	удовлетворительные	неудовлетворительные	неудовлетворительные

Легкая степень тяжести установлена у 300 детей, из них городские-225 (75%) и села 75(25%). Дети эти были из благоприятных материально-бытовых условий, беременность и роды протекали без осложнений, находились на грудном вскармливании, но отмечались фоновыенеблагоприятные состояния, что и способствовало развитию заболеваний ОРИ у детей. Состояние детей было относительно удовлетворительным, выздоровление происходило в течение 3-5 дней, но у 120 детей с отягощенным преморбидным фоном (рахит, анемия, гипотрофия, диатезы) отмечались осложнения в виде бронхита, функциональных нарушениях ЖКТ и аллергии.

Дети со средней тяжестью заболевания (200) составили в одинаковой пропорции, как в городе -100 (50,0%), так и на селе -100 (50,0%). В анамнезе был отягощенный акушерский анамнез, отмечались экстрагенитальные и генитальные заболеванияу матери, медицинские аборты, самопроизвольные выкидыши, угрозы прерывания беременности. Течение родов характеризовалось преждевременным излитием околоплодных вод, слабостью родовой деятельности, многоводием, маловодием, стремительными родами. Дети находились на частично-грудном и искусственном вскармливании, и большинство из них (64%) жили в неблагоприятных материально-бытовых и социальных условиях. Частые заболевания сопровождались такими осложнениями как, - пневмония, аллергия, отиты, бронхиты, заболевания лор-органов, особенно у детей сельской местности.

Дети с тяжёлой степенью тяжести, их было 100- преимущественно из села - 65(65%), городских- 35(35,0%) с отягощенным анте, пре и постнатальным анамнезом, которые сопровождались рождением детей в асфиксии, с родовыми травмами и развитием внутриутробных инфекций. Они были в основном из плохих материально - социально-бытовых условий. У них часто обнаружены суперинфекция и реинфекция, ОРИ, сопровождались развитием осложнений: пневмонией, сочетанной патологией. Заболевания приобретали волнообразный характер и трудно поддавались лечению.

Было установлено, что у 127 (21,7%) ЧБД имелись патологические изменения в лор-органах. Чаще всего наблюдалось наличие хронического патологического процесса в носоглотке: хронический тонзиллит, гипертрофия миндалин, хронический фарингит, риниты, назофарингиты (таблица 3.11.).

Таблица 3.11.- Критерии оценки тяжести хронических заболеваний лор-органов (С.В.Рязанцева 2009)

Показатель	**Степень тяжести**		
	лёгкая	**средне-тяжелая**	**тяжёлая**
хронический ринит n-37 (29,2%)	умеренно выражен n=17	выражен n=13	выражен n=7
хронический фарингит n-24 (18,9%)	-	отмечается n=16	отмечается n=8
хронический отит n-22(17,3%)	отмечается n=10	умеренно выражен n=9	выражен n=3
хронический гайморит n-10(7,8%)	незначительный	выражен n=7	выражен n=3
хронический тонзиллит n-34(26,8%)	-	да n=28	отмечается n=6

У детей с лёгкой степенью заболевания наблюдались чаще риниты, отиты, со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью преобладали тонзиллиты, фарингиты, гаймориты.

У 37(29,1%) детей с хроническим ринитом часто отмечалось чихание с выделением из носа большого количества прозрачной слизи. Появлялись чувство

заложенности, сухость в носу, частичная потеря обоняния и вкуса. При осмотре полости носа были видны гиперемия и набухание слизистой оболочки. Это были дети со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью заболевания. При заболеваниях носа, выделения стекали по задней стенке носоглотки, мягкому небу и вызывали раздражение слизистой оболочки глотки, то есть являлись причинами развития фарингита, у 24 (18,9%) больных. Эти дети жаловались на неприятное ощущение в глотке, сухость, першение. У 16 детей со средне-тяжёлой и у 8 с тяжёлой степенью было более затяжное течение, а также скопление густого отделяемого в горле, боли при глотании, кашель и позывы на рвоту, которые тяжелее поддавались лечению. При осмотре отмечалась сухая, истонченная, бледноватая слизистая оболочка задней стенки глотки, покрытая серозным или серозно-гнойным отделяемым. Им проводилось лечение антибиотиками, санация зева.

Проникновение в полость среднего уха инфицированной слизи способствовало развитию отита у 22 (17,3%). У 10 детей лёгкой степени отмечались катаральные явления, появлялось беспокойство, крик, нарушался сон. У9 со средней и у 3 с тяжёлой степенью отмечались гнойные выделения, снижался слух, повышалась температура до 39-40C^{o}. У троих из них перешло в хронизацию процесса. Этим детям назначались также антибиотики широкого спектра действия. Дети были из группы риска с неблагоприятным преморбитным фоном (анемия, рахит, гипотрофия).

У 10 (7,8%) детей с частыми ОРИ, наблюдались симптомы гайморита. Дети в возрасте от 5 до 15 лет жаловались на головные боли, отдающиеся в висок и щеку, а при фронтитах боль локализовалась в надбровных дугах. Это дети были с неблагоприятными материально - бытовыми условиями, из многодетных семей, которые несвоевременно обращались к врачу. Лечение им проводилось не регулярно. А у 7 из них развился хронический гайморит, который периодически давал рецидивы.

У 34 (26,8%) со средней и тяжёлой степенью заболевания наблюдались частые повторные ангины, протекающие с поражением лимфоидной ткани. Из них были выделены 20 с компенсированной формой, без выраженных

патологических изменений в организме. У 10 из них была декомпенсированная формачто способствовало развитию хронического тонзиллита, у 4 из них отмечались функциональными изменениями в сердце, у 3 из них развился ревматизм, т.к. первичная профилактика проводилась нерегулярно.

У ЧБД наблюдались отклонения в составе микрофлоры носоглотки от возрастной нормы. Так, при инфекционном поражении органов верхних дыхательных путей у данных детей были обнаружены как вирусы, так и бактерии, в результе чего в течение 12 меяцев пациенты неоднократно получали антибиотики. В 112 (31,1%) случаях у ЧБД наблюдалась выраженная микробная контаминация на слизистых оболочках, при этом обнаруживались грибы рода Candida, стафилококковая флора, гемофильная палочка (включая тип b), грамотрицательный аэроб Moraxella catarrhalis, бактерии рода Enterobacteriaceae (Klebsiella pneumoniae и Escherichia coli), микоплазмы и даже Pseudomonas aeruginosa. В пазухах носа, в участках небных и глоточной миндалин часто встречаются анаэробные микроорганизмы. Значительные измзенения со стороны микрофлоры носоглотки почти во всех случаях способствовали снижению устойчивости к патогенам, удлинению течения воспаления, что приводило к расстройству барьерной функции эпителия и, тем самым, возрастанию антигенного влияния на фоне появления хронической интоксикации. Причиной такого состояния является генетически обусловленная задержка созревания иммунной системы и неблагоприятные факторы окружающей среды. Из-за наследственной предрасположенности и возрастным созреванием иммунной системы ребенка, перенапряжением и относительным истощением иммунной функции ЛЭГС заболеваемость у этих детей являлась трудноуправляемой.

У 117 (19,5%) часто болеющих детей по структуре заболеваемости весомое место занимала бронхолёгочная патология: бронхиты и пневмонии. На фоне ОРИ у 70 часто болеющих детей с лёгкой степеньюпроявлялись признаки острого простого бронхита. У детей со средней тяжестью -30 бронхиты протекали с затяжным течением.У17 с тяжёлым течениемнаблюдались рецидивирующие

бронхиты в сочетании с лор-патологией, которые плохо подавались лечению, т.к. социальные условия были плохие.

У 52 (6,7%) часто болеющих детей была выявлена пневмония. Среди клинических проявлений очаговых пневмоний превалировали «легочные» изменения, признаки интоксикации, а также дыхательной недостаточности I степени. Заболевание протекало остро, но хорошо поддавалось комплексной терапии начатой с первых дней заболевания. Эти дети находились на грудном вскармливании и с хорошим уходом. У 30 детей раннего возраста со средней тяжестью заболевания признаки очаговых пневмоний имели свои отличия. Наблюдалось превалирование проявлений дыхательной недостаточности, признвков интоксикации, а заметные физикальные изменения в органах дыхания в основном встречались позже; в некоторых случаях процесс имел двухсторонний характер. У 10 детей с тяжёлой степенью состояние было тяжелое, с выраженной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, у 7 детей было сопорозное состояние с выраженными изменениями гемостаза. Диагноз пневмония был подтвержден клинически и рентгенологически. Отличительной особенностью пневмонии у ЧБД являлась то что, чаще всего была стертая форма, тяжело диагностируемая, и сопровождалась частыми осложнениями (таблицы 3. 12. и 3.13).

Таблица 3.12. - Критерии оценки тяжести дыхательных нарушений ЧБД страдающие бронхолегочной патологией (Б.Е. Вотчал 1972)

Показатель	**Степень тяжести**		
	легкая (n=82)	**средняя (n=67)**	**тяжелая (n=20)**
Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	нет	незначительное втяжение межреберий	резкое втяжение межреберий, западение грудины, раздува-ние крыльев носа
Частота дыхания в 1 минуту	до 50	до 70 в минуту	более 70 в минуту
Сухие и влажные хрипы в легких	сухие хрипы	незначительно сухих и влажных хрипов	множество сухих и влажных хрипов с обеих сторон
Рентгенограмма легких	усиление сосудистого рисунка	очаговые изменения	очаговое, долевое, сегментарные затемнения легких

Таблица 3.13.- Критерии оценки тяжести сердечно-сосудистых нарушений у ЧБД (А.В.Папаян, Э.К. Цыбулькина 1984)

Показатель	**Степень тяжести**		
	легкая (n=12)	**средне-тяжелая(n=30)**	**тяжелая (n=10)**
Цианоз	локальный	локальный усиливающийся при беспокойстве, мраморность кожи	общий цианоз
Расширение границ сердца	нормальное	расширение правых отделов сердца	расширение правых и левых отделов сердца
Тоны сердца	слегка приглушены	приглушены, короткий систолический шум	глухие сердечные шумы
ЧСС в покое	<120	<140	>160
аритмии	тахикардия	тахи и брадикардия	брадикардия
ЭКГ	в пределах нормы	признаки гипоксии миокарда	нарушение проводимости
ЭХОКГ	в пределах нормы	снижение сократимости миокарда	признаки перегрузки левых и правых отделов сердца

Под наблюдением находились 127 (21,2%) часто болеющих детей с респираторными аллергозами. В основе аллергических поражений респираторной системы у детей в подавляющем числе случаев лежат иммунопатологические механизмы с наследственной предрасположенностью к аллергии. В структуре респираторных аллергозов: аллергический ринит диагностирован у 36; аллергический фарингит у 24; аллергический бронхит у 47; аллергический трахеит у 20 детей.Изучены клинические особенности респираторных аллергозов детей на фоне полного здоровья в виде остро развившего насморка, с приступообразным или с затяжным течением, с вязкой прозрачной мокротой, не гнойного характера. При респираторных аллергозах не страдало общее состояние, отсутствовали аускультативные изменения в легких, температурные реакции, не было изменение в формуле крови, характерных для воспалительных очагов. Рентгенологически определялось усиление сосудистого рисунка. Одним из проявлений которых был аллергический ринит-36 основными симптомами которого были ринорея, обструкция носа, зуд и чихание. Риноскопически у больных обнаруживают бледность слизистой носа с наличием голубоватого оттенка, отек местных тканей, уменьшение просвета среднего, нижнего носовых

ходов вследствие их гипертрофии. У 24 пациентов наблюдался аллергический фарингит, проявляющийся появлением сухого и навязчивого кашля, возникающий при воздействии как специфических факторов (при попадании аллергенов), так и неспецифических (значительные перепады температуры вдыхаемого воздуха). Данные патологии могут протекать в виде хронического процесса на фоне развития и других форм аллергического поражения органов дыхательной системы. У 20 детей отмечался аллергический трахеит, при котором наблюдались такие симптомы, как: приступообразный громкий кашель сухого характера, появление хрипов, чаще в ночное время, при этом появлялись боли в загрудинной области. Аллергический бронхит у 47 детей - клинические симптомы появление отдышки, кашля, фебрилитет, крепетирующие и влажные хрипы. Отмечались вегетативные расстройства: бледность кожных покровов, повышенная потливость, блеск глаз, увеличение размеров зрачков, учащение ЧСС с появлением дыхательной аритмии, присоединение головной боли, появление тошноты и рвоты, боли в животе, а также наблюдалось слезотечение, ринит, зуд в носу, и другие признаки аллергического риноконьюктивита. На фоне расстройств деятельности ЦНС и вегетативного его отдела проявлялись признаки дыхательных расстройств (появление чувства сдавления в груди, щекотание, першение в горле и т.д.), отмечалась заложенность носа у детей, частое чихание. Затем появлялся мучительный приступообразный кашель, свистящие хрипы, одышка с затрудненным выдохом. Определенный интерес представляет выяснение роли наследственной предрасположенности (65,0%)в возникновении респираторных аллергозов.

Таким образом, у большинства детей с респираторными аллергозами наследственность чаще всего была отягощена и отдельные нозологические формы как аллергический ринит, бронхит имели хроническое рецидивирующее течение.

Следующую группу часто болеющих детей составили 122 (23,0%) ребёнка имеющих функциональные нарушения ЖКТ (ФНЖКТ) обратившихся в городские и сельские центры здоровья. Всем детям проводилось бактериологическое исследование крови, мочи, кала на флору и чувствительность

к антибиотикам. Из анамнеза удалось выяснить, что все обследованные детистрадали частыми ОРИ, бронхитами, пневмониями и неинфекционными диареями по 4-5 раз в год. У детей течение заболевания зависело от степени тяжести (табл.).С лёгкой степенью было-56 детей, со средней тяжестью-46, и с тяжёлой степенью -20 часто болеющих детей (таблица 3.14.).

Таблица 3.14.- Критерии оценки тяжести нарушений функции ЖКТ(в соответствии с рекомендациями согласительной комиссии международных экспертов Рим,1999)

Показатель	Степень тяжести		
	лёгкая	средне-тяжелая	тяжёлая
Утомляемость и слабость	нет	умеренно выраженно	выраженно
Снижение аппетита	незначительно	значительное	очень значительно
Изжога, тошнота	нет	незначительно	выражено
Расстройство сна	нарушено незначительно	нарушен сон	отмечается плохой сон
Урчание, вздутие живота	нет	умеренно выражено	выражено
Характер стула	неустойчивый	запор периодически	запор+диарея
Боли в животе	периодически	часто	постоянные
Сухость кожи	нет	Умеренно выражена	выражена

На чистом грудном вскармливание находились 19,8% детей, на частичном - 55,8% детей, а на искусственном - 24,4% детей. В 17,6% случаве детям раннего возраста наряду с грудным молоком, матери самостоятельно давали коровье молоко в неопределенном количестве. При поступлении родители данных детей в 64,0% процентах случаев жаловались на появление у детей срыгивания, в 32,7% случаев - на сниженный аппетит у детей и слабую прибавку в весе, в 64,1% случаев – на неустойчивый стул (цвет кала может быть обычным или несколько сероватым, стул содержал небольшое количество слизи), у 50,9% был длительный субфебрилитет. У детей старшего возраста в 52,9% случаев отмечались периодические боли в животе, в 11,1% случаев имелись жалобы на изжогу и тошноту, в 47,0% случаев на наличие запоров, у 13,7% детей отмечалась периодическая слабость, у 8,5% детей при пальпации в области проекции толстого кишечника наблюдалось наличие спазмированных участков. В 11,1% случаев у детей наблюдалось некоторое вздутие живота и урчание. В 17,9% случаев при визуальном осмотре кала на его поверхности наблюдалось наличие

прозрачной слизи, в 22,2% случаев наблюдались непереваренные остатки пищи (мыла жирных кислот).

У детей с легкой степенью все выше описанные симптомы были не значительно, у детей со средней тяжестью умеренно выражены, а у детей с тяжёлой степенью были выражены значительно. У часто болеющих детей выявлен незначительный дисбаланс в содержании полноценной кишечной палочки наблюдался, эшерихии, со сниженной ферментативной активностью, определялись у дошкольников.

Оценка тяжести состояния ЧБД при сочетанной патологии.

Из числа обследуемых больных сочетанная патология выявлена у 27 в городе, и 36 на селе. У детей до 3 лет (в городе-9, село-12) чаще наблюдались сочетание бронхолёгочной патологии и функциональные нарушения ЖКТ и у 11 из них наблюдались явления ринита и отита. В старших возрастных группах преобладала лор-патология в сочетании с аллергией.

Один из показателей, характеризующих состояние детей, является физическое развитие. Наблюдаемая у часто болеющих детей продолжительная хроническая интоксикация может привести к возникновению астено-невротических нарушений, вследствие которых у ребёнка снижается аппетит, умеьшается вес, и как следствие снижается иммунитет, чем и обусловлено частое их заболевание (таблица 3.15.).

Таблица 3.15.- Оценка физического развития у часто болеющих и здоровых детей в зависимости от возраста

Показатель роста и веса	**Возраст (в годах)**					
	1-3		4-7		8-16	
	ЧБД n=200	здоровые дети n=53	ЧБД n=190	здоровые дети n=47	ЧБД n=210	здоровые дети n=50
норм. вес	75,5±3,0** *(151)*	92,4±3,6 *(49)*	88,4±2,3 *(168)*	95,7±2,9 *(45)*	91,9±1,9 *(193)*	98,0±2,0 *(49)*
отставание в весе	24,5±3,0** (*49)*	7,5±3,6 *(4)*	11,6±2,3 (*22)*	4,2±2,9 *(2)*	8,1±1,9 *(17)*	2,0±2,0 *(1)*
норм.рост	82,0±2,7 *(160)*	92,4±3,6 *(49)*	91,0±2,1 *(173)*	97,9±2,1 *(46)*	93,3±1,7 *(196)*	98,0±2,0 *(49)*
отставание в росте	22,0±2,9* *(40)*	7,5±3,6 *(4)*	8,9±2,1 *(17)*	2,1±2,1 *(1)*	6,7±1,7 *(14)*	2,0±2,0 *(1)*

Примечание-p<0,05; -**p<0,01статистическая значимость различий показателей между группами ЧБД и здоровыми детьми (по критерию χ^2).**

При изучении состояния физического развития с помощью анализа данных антропометрии было установлено, что у ЧБД в отличие от здоровых их сверстников наблюдалось отставание в росте и прибавке веса, но при этом данные различия были статистически не значимы ($p>0,05$), однако, у детей от 1 года до 3 лет эти различия были достоверными ($p<0,01$). У детей старшего возраста наблюдались признаки морфофункциональных нарушений (нарушение осанки (37,0%), дисфункция стоп (17,0%), подвздошной кости (7,0%)).

В развитии патологических изменений большую роль играло наличие эмоциональных стрессов, сопровождающихся появлением чувства постоянной тревоги, что приводило к функциональным расстройствам различных органов и систем организма. В 19,7% случаев у наблюдаемых нами детей был диагностирован психо-вегетативный синдром, выражающийся в постоянной смене настроения, эмоциональной гипервозбудимости, появлении учвства страха, повышенной слабости, расстройствах вегетативной системы, появлении чувства тяжести и дикомфорта в области сердца, желудка, расстройства качества сна.

Результаты общеклинического наблюдения и обследования позволил нам выделить клинические проявления у ЧБД: бронхолегочная патология (бронхиты, пневмонии, функциональные нарушения ЖКТ, дисбактериоз, хроническая патология лор-органов, аллергические заболевания и сочетанная патология.) У детей с лёгкой степенью заболевания способствовали быстрому выздоровлению, со средней тяжестью сопровождалось затяжным течением, а тяжёлое - протекало с осложнениями и в период выздоровления характеризовалось неустойчивостью восстановительных процессов и частыми реинфекциями и в 30% случаев переходило в хроническую патологию.

Отличительными особенностями патологических состояний у ЧБД являются большая частота их встречаемости, заболевания часто носят затяжной и рецидивирующй характер вплоть до перехода в непрерывно-рецидивирующую форму [56,91].

Лечение и реабилитационные мероприятия заключаются в уменьшении влияния антигенов, выявлении и ликвидации очагов с хроническим

инфекционным процессом, борьбу с дисбактериозом, усиление резистентной способности организма у детей. Немаловажное значение для эффективности данных мероприятий имеет формирование рационального режима дня. Необходимым условием является исключение занятий и игр, которые влияют на повышенную утомляемость и гипервозбудимость детей. Сон у тках детей должен длиться на 1-1,5 часа дольше. При расстройствах сна, а также при астеноневротических нарушениях рекомендуется прогуливаться перед сном на свежем воздухе, а также назначаются седативные препараты. Сокращалось время проведения ребенка за компьютером и телевизором.

Большое значение в поддержании здоровья ребенка имеет рациональное питание. Дети, которые были на частично грудном и искусственном вскармливании, получали кисломолочные смеси: NAN1, NAN2, при упорных диареях обильное питье раствор ОРС, рисовый отвар, или кипячённую воду, NAN безлактозный, NAN кисломолочный. В виде прикорма назначались картофельное пюре, творог, мясные бульоны, свежие овощи и фрукты.

Назначалась противовирусная (интерферон, ремантадин и амантадин) и противовоспалительная терапия по показаниям – антибиотики, жаропонижающие препараты (парацетамол), при рините сосудосуживающие капли: (галазолин, санорин), противокашлевые и отхаркивающие средства (ламбротин, фервекс, бронхолитин), антигистаминные препараты (супрастин диазолин фенкарол, тавегил), иммуномодуляторы (виферон, анаферон, кипферон, циклоферон).

Реабилитационные мероприятия, заключающиеся в уменьшении влияния антигенов, выявлении и ликвидации очагов с хроническим инфекционным процессом, борьбу с дисбактериозом, усиление резистентной способности организма у детей, являлись основным звеном комплексного их лечения и выполнялись на каждом этапе оздоровления (в семье, в коллективе, в амбулаторных и санаторных условиях). Целью проведения данных реабилитационных мероприятий являлась профилактика развития заболеваний, сохранение и укрепление здоровья ребёнка, а также терапевтического эффекта в коррекции обнаруженных патологических изменений.

С этой целью у детей организовывался рациональный режим дня, устанавливался оптимальный рацион питание, проводились мероприятия по закаливанию организма с использованием водных и воздушных процедур, рекомендовалось ежедневное выполнение гимнастики, проводился массаж, назначалась консервативная терапия, включающая: ирригационное введение в слизистую носа солевых растворов, применение антибактериальных пастилок (фарингосепт), обработка горла и носовых ходов растворами антисептических средств (фурацилин, ромашка, зверобой и т.д.). Назначалось физиотерапевтическое лечение (УФО на миндалины, аэрозольные ингаляции, УВЧ, лекарственный электрофорез, ингаляции с маслом эвкалипта и другие).

Закаливание, гимнастика, массаж грудной клетки (которые повышают функциональную эффективность дыхательной системы), и стоп. С помощью различных физических упражнений повышалась эффективность дренирования бронхов, усиливался тонус дыхательных мышц, прежде всего диафрагмы. Консервативная терапия проводилась в течение двух- трех недель, позитивный эффект наблюдался у 91% часто болеющих детей. Эффективность профилактического и лечебного действия препаратов оценивали по уровню заболеваемости ОРЗ. После проведенного комплексного лечения отмечалось улучшение общего состояния и самочувствия, разрешались катаральные явления: исчезновение заложенности носа, уменьшение кашля, слизистого выделения из носа, уменьшение интоксикации нормализовалась температура тела, исчезали головные боли, нормализовался сон, нормализация лабораторных данных. Уменьшение длительности заболевания на 7± 1,1 и более дня.

Глава 4. Изменения иммунограммы у здоровых и часто болеющих детей

4.1.Критерии нормы иммунограммы у детей контрольной группы

Нами методом иммуноферментного анализа (ИФА) изучены иммунологические показатели 20 здоровых детей раннего возраста. Это были дети из семей с удовлетворительными материально-бытовыми и социальными условиями, с благоприятным акушерским анамнезом матерей, не болели инфекционными заболеваниями в течение 6 месяцев до момента обследования. Они не имели аллергических проявлений, хронических заболеваний, профилактические прививки получили в установленные сроки. Средние значения здоровых детей (таблица 4.1.).

Таблица 4.1.- Средние показатели общего анализа крови у здоровых детей

Показатель	**Контрольная группа (n=20)**	**Колебания норм.показател.**	**M±m**	**CI (95%)**
Эритроциты х 10^{12}/л	4,0±0,03	3,5-4,5	4,06±0,03	(4,0-4,1)
Гемоглобин г/л	135,3±0,5	110-140	135,1±0,4	(134,2-135,9)
Цветной показатель	0,9±0,01	0,86-1,05	0,88±0,01	(0,8-0,9)
Ретикулоциты, %	0,9±0,05	3-12	0,84±0,01	(0,8-0,9)
Тромбоциты, х 10^{9}/л	320,5±10,7	160-390	320,7±2,0	(316,5-324,9)
Лейкоциты х10^{9}/л	8,8±0,2	6-12	8,4±0,1	(8,1-8,6)
Нейтрофилы п/я %	3,0±0,1	0,5-5	3,2±0,3	(2,6-3,7)
Нейтрофилы с/я%	65,5±0,5	25-60	57,8±1,7	(54,1-61,4)
Эозинофиллы,%	4,0±0,1	0,5-7	4,1±0,4	(3,3-4,8)
Базофилы,%	0,5±0,1	0-1	0,46±0,05	(0,4-0,6)
Лимфоциты,%	40,0±0,6	26-60	40,1±1,0	(37,9-42,2)
Моноциты,%	3,0±0,3	2-10	3,1±0,1	(2,8-3,4)
СОЭ, мм/ч	7,5±0,1	4-12	7,6±0,7	(6,2-9,1)

Примечание: р-статистическая значимость различий показателей исследуемых групп (Н-критерий Крускала-Уоллиса).

Анализы крови у здоровых детей были в пределах нормы, которыеопределили и подтвердили критерии нормы иммунного статуса участо болеющих детей.

Результаты показателей клеточного и гуморального иммунитета приведены в следующей таблице (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.- Показатели клеточного и гуморального иммунитета у здоровых детей

Маркёр %	**Контрольная группа n=20**	**Колебания норм.показ.**	**M±m**	**CI (95%)**
CD3	57,1±1,7	62,0±2,0	57,1±1,7	(53,5-60,7)
CD4	37,4±3,3	33,0±1,4	37,4±3,3	(30,5-44,3)
CD8	23,4±1,7	20,0±2,1	23,4±1,7	(19,9-26,9)
CD16	13,1±0,9	9,0±1,0	13,1±0,9	(11,2-15,0)
CD20	22,8±1,1	24,0±0,9	22,8±1,1	(20,5-25,2)
CD25	22,6±0,9	25,0±1,8	22,6±0,9	(20,7-24,6)
CD71	26,5±1,8	27,0±2,0	26,5±1,8	(22,8-30,2)
CD95	26,6±1.8	30,0±1,5	26,6±1,8	(22,8-30,4)
IgA мг%	198,2±8,4	197,0±24,0	198,2±8,4	(180,8-215,7)
IgM мг%	124,9±7,4	105,0±9,0	124,9±7,4	(109,5-140,2)
IgG мг%	1278,9±28,6	1320,0±119,0	1278,9±28,7	(1219,1-1338,6)

Примечание:Статистическая значимость различий средних значений показателей в разных группах - множественное сравнение (H-критерий Крускала-Уоллиса)

Как видно из представленных данных почти все показатели иммунограммы здоровых детей находились в пределах нормы. Поэтому наши данные полученные при исследовании здоровых детей, мы использовали в дальнейших исследованиях, как критерии нормы по сравнению с показателями часто болеющих детей.

4.2 Иммунный статус у часто болеющих детей

Исследованы 68 ЧБД в возрасте от 1 месяца до 3 лет. Этих детей по степени тяжести состояния мы разделили на следующие группы: 28 детей с лёгкой степенью, 20- со средней тяжестью и 20 детей- с тяжёлой степенью.

Распределение детей по возрасту и полу было равнозначным. Всем проводилось лабораторное исследование периферической крови.

Как видно из таблицы, у часто болеющих детей с лёгкой степенью имеется умеренно выраженная анемия (снижение эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя; p<0,001). Число ретикулоцитов по сравнению с контрольной группой несколько увеличено (p<0,001).У ЧБД средней и тяжёлой степени была выявлена умеренная анемия в 67% (p<0,001) случаев, лейкоцитоз выявлен в 92% (p<0,001), нейтропения в 97% (p<0,001), лимфоцитоз в 20% (p<0,001)и моноцитозв 15% (p<0,001). Отмечалось повышение СОЭ (p<0,001). Остальные показатели находились в пределах возрастной нормы (таблица 4.3.)

Таблица 4.3.- Средние показатели общего анализа крови у часто болеющих детей

Показатель	**контрольная группа n=20**	**лёгкая степень n=28**	**средней тяжести n=20**	**тяжёлой степени n=20**	**p**
Эритроциты х 10^{12}/л	4,06±0,03	3,88±0,03	3,48±0,08	3.34±0,09	< 0,001
Гемоглобин г/л	135,1±0,4	101.6±0,7	90,4±2.5	70,3±1,5	< 0,001
Цветной показатель	0,88±0,02	0,88±0,02	0,76±0,02	0,69±0,03	< 0,001
Ретикулоциты, %	0,84±0,01	2,83±0.04	3,60±0,23	4,53±0,15	< 0,001
Тромбоциты, х 10^{9}/л	320,7±2,	360,4±2,7	369,5±4,1	370,0±2,4	< 0,001
Лейкоциты х10^{9}/л	8,4±0,1	10,0±0,2	15,0±0,4	15,9±0,3	< 0,001
Нейтрофилы п/я %	3,2±0,3	3,8±0,1	10,2±0,3	11,9±0,3	< 0,001
Нейтрофилы с/я%	57,8±1,7	50,5±1,2	40,5±0,7	34,9±0,3	< 0,001
Эозинофиллы,%	4,05±0,36	3,84±0,17	4,78±0,14	4,69±0,03	< 0,01
Базофилы,%	0,46±0,05	0.79±0,03	0,74±0,01	0,59±0,03	< 0,001
Лимфоциты,%	40,1±1,0	46,9±1,8	50,1±1,2	58,7±0,6	< 0,001
Моноциты,%	3,9±0,1	8,7±0,1	10,8±0,4	12,8±0,3	< 0,001
СОЭ, мм/ч	7,6±0,7	9,7±0,2	20,0±0,4	25.1±0,3	< 0,001

Примечание: p-статистическая значимость различий показателей исследуемых групп (H-критерий Крускала-Уоллиса)

Итак, как видно из приведенной таблицы изменения показателей крови у детей средней и тяжёлой степенью были более выражены, чем у детей с лёгкой степенью состояния (p<0,001). Тяжелое течение заболевания, характерные изменения в анализах крови, тяжелый преморбидный фон - все это указывало на

то, что у ЧБД, особенно средней и тяжёлой степени состояния, значительно снижен иммунитет, а наличие в анализах крови нейтрофилёза, лейкоцитоза, моноцитоза, ускоренного СОЭ говорит о воспалительном процессе и инфекции в организме.

Наши предположения были подтверждены данными иммунограммы. Средние величины показателей субпопуляций лимфоцитов, полученные в наших исследованиях, представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.- Показатели клеточного и гуморального иммунитета у ЧБД в зависимости от степени тяжести заболевания

Маркёр %	**контрольная группа**	**лёгкая ст. n=28**	**средней ст.n=20**	**тяжёлая ст. n=20**	**p**
CD3	57,1±1,7	44,2±0,4	38,5±0.3	31.0±0,3	< 0,001
CD4	37,4±3,3	26,6±0,4	25,3±0,3	20,6±0,3	< 0,001
CD8	23,4±1,7	17,6±0,4	17,1±0,3	15,4±0,3	< 0,001
CD16	13,1±0,9	9,39±0,4	10,1±0,3	8,0±0,3	< 0,001
CD20	22,8±1,1	17,9±0,4	17,7±0,3	13,2±0,3	< 0,001
CD25	22,6±0,9	17,3±0,4	15,2±0,3	15,8±0,3	< 0,001
CD71	26,5±1,8	19,4±0,4	13,7±0,3	17,8±0,3	< 0,001
CD95	26,6±1.8	21,3±0,4	19.9±0,2	18,1±0,3	< 0,001
IgA мг%	198,2±8,4	155,4±0,4	148,2±0,3	139,3±0,3	< 0,001
IgM мг%	124,9±7,4	120,3±0,4	112,1±0,3	91,0±0,3	< 0,001
IgG мг%	1278,9±28,6	1220,5±0,4	1092,6±0,3	1069,9±0,3	< 0,001

Примечание: Статистическая значимость различий средних значений показателей в разных группах - множественное сравнение (H-критерий Крускала-Уоллиса)

В соответствии с представленными данными, у больных с легкой степенью ЧБД показатели Т-клеток и их субпопуляций имели тенденцию к снижению при сравнении с группой контроля ($p<0,001$). У детей с лёгким течением патологического процесса наблюдались незначительные изменения в показателях иммунограммы, которые носили транзиторный характер. У ЧБД со средней тяжестью заболевания при сравнении с группой здоровых детей наблюдалось выраженное и статистически значимое уменьшение показателей Т-лимфоцитов, маркёров иммунологического статуса (CD4, CD8, CD16, $p<0,001$). У детей данной группы при сравнении с группой детей с лёгкой степенью заболевания также были отмечены статистически значимые различия в показателях Т-клеток и субпопуляций ($p<0,001$). При сравнении данных показателей в группе детей с

тяжёлыми заболеваниями были выявлены статистически значимые различия по отношению к группе здоровых детей и пациентов с лёгкими и среднетяжелыми заболеваниями (p<0,001). Таким образом, выраженность усугубления показателей Т-лимфоцитов и их субпопуляций коррелировала со степенью тяжести имеющейся патологии.

Как видно из представленной таблицы, у больных с лёгкой степенью ЧБД среднее содержание иммунолобулинов IgA, M,G в сыворотке крови отличались от таковых значений в группе контроля (p<0,001). Эти дети были иммунокомпромитированными, в большинстве случаев они страдали неосложненными респираторными инфекциями, при этом мы не обнаружили выраженные статистически достоверные отклонения. В то же время в группе детей со средней тяжестью заболевания обнаружено достоверное (p< 0,001) снижение средних показателей иммуноглобулинов IgA,M,G в сыворотке крови по сравнению с этими же показателями здоровых детей и детей с лёгкой степенью тяжести состояния. В данной группе наблюдалось увеличение частоты простудных заболеваний до 4-5 раз. У больных с тяжёлой степенью заболевания выявлено достоверное снижение средних показателей иммуноглобулинов IgA,M, G (p<0,001), по сравнению с таковыми показателями в группе контроля и у детей с лёгкой и средней степенью тяжести состояния. Вместе с тем у этих детей имело место нарастание частоты ОРИ и их осложнений (более 6-8 раз в год).

У ЧБД отмечалась слабая активность клеточного иммунитета, что отражалось на ослаблении всей иммунной системы организма. Обнаружено значительное снижение уровня CD3, нарушение баланса субпопуляции Т-хелперов (CD4-клетки), Т-супрессоров и Т-лимфоцитов (CD8) (p<0,001). Уменьшение количества NK–клеток (CD16) сопровождалось уменьшением числа фагоцитов, а, тем самым, и общего количества фагоцитов, в результате чего возникало вторичное развитие бактериального инфекционного процесса. Наблюдалсь снижение и показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20) (p<0,001), а также CD71, CD95, Ig A, Ig M, Ig G, что указывало на наличие вторичного дефицита иммунной системы.

Результаты исследования показали, что возникающие в организме ЧБД иммунные нарушения приводят к хроническому течению соматических заболеваний, при этом усугубляется их тяжесть и ухудшается прогноз. В то же время прогрессирование заболевания и наблюдаемое при этом усиление компенсаторных механизмов приводит к истощению обменных процессов, защитных сил организма, что приводит к прогрессированию вторичного иммунодефицита.

4.3. Коррекция лечения заболеваний часто болеющих детей

Вторичный иммунодефицит ассоциирован с повышенной восприимчивостью к инфекциям. Частые ОРИ способствуют снижению функциональной активности иммунитета и срыву компенсаторно-адаптивных механизмов организма. В связи с этим утверждается, что комплекс медицинской реабилитации ЧБД должен включать, помимо рационального режима дня и питания, закаливания, общеукрепляющей и лечебной физкультуры, также иммуномодулирующую терапию. Дети со средней и тяжёлой степенью заболевания (n=40) были разделены на 2 однотипные группы по 20 детей в каждой, у которых до лечения наблюдалась картина вторичного иммунодефицита, что было подтверждено средними величинами показателей иммунного статуса у ЧБД. В первой группе, наряду с базисной терапией назначалось комплексное лечение с иммуномодулятором, а во второй подгруппе больные получали только базисную терапию.

Применяемые иммуномодуляторы обладают рядом свойств: в комбинации с мембраностабилизирующими средствами противовирусная активность рекомбинантного интерферона увеличивается в 10-14 раз, заметно повышается его модулирующее влияние на Т и В –лимфоциты, восстаналивается уровень IgE, и как правило, на наблюдаются побочные реакции. Иммуномодулятор виферон (рекомбинантный интерферон- альфа-2b) .Препарат представлен в двух дозировках и может применяться у детей от 150 000 МЕ до 500 000 МЕ (супозиторий) в течении 10 дней.

Нами изучен иммунный статус у ЧБД обеих групп до лечения (таблица 4.5.).

Таблица 4.5.- Иммунный статус у часто болеющих детей обеих групп до лечения

Маркёр %	I –группа-20	II-я группа-20	p
CD3	38,7±0,2	40,0±0,3	< 0,01
CD4	25,3±0,3	26,1±0,3	> 0,05
CD8	16,1±0,3	14,1±0,3	< 0,001
CD16	8,1±0,3	8,0±0,3	> 0,05
CD20	17,7±0,3	17,8±0,3	> 0,05
CD25	15,3±0,3	15,0±0,3	> 0,05
CD71	17,8±0,3	17,0±0,3	> 0,05
CD95	20,0±0,3	19,0±0,3	< 0,05
IgAмг%	149,3±0,3	161,0±0,3	< 0,001
IgM мг%	85,0±0,3	87,5±0,3	< 0,001
IgG мг%	1049,9±0,3	1050,1±0,3	> 0,05

Примечание: p-статистическая значимость различных показателей I и II групп (U-критерий Манна-Уитни)

Показатели иммунного статуса до лечения были одинаковы, но они статистически были не значимы, что указывало на однородность больных детей в обеих группах. Эти дети были с выраженным вторичным иммунодефицитом.

После проведенной терапии в обеих группах обследование проводилось дважды: через 6 месяцев и через год.

Показатели активности лимфоцитов у ЧБД в динамике через полгода после иммунокорригирующего лечения приведены в таблице 4.6.

Таблица 4.6.- Иммунный статус у ЧБД I-II группы через 6 месяцев после лечения

Маркёр %	I –группаn=20	II-я группа n=20	p
CD3	55,6±0,3	43,1±0,3	<0,001
CD4	35,1±0,3	28,3±0,3	<0,001
CD8	21,3±0,3	16,1±0,3	<0,001
CD16	9,0±0,3	7,5±0,3	<0,001
CD20	22,7±0,3	18,5±0,3	<0,001
CD25	21,0±0,3	18,0±0,3	<0,001
CD71	25,8±0,3	22,1±0,3	<0,001
CD95	27,0±0,3	24,0±0,3	<0,001
IgAмг%	190,1±0,3	160,1±0,3	<0,001
IgM мг%	109,1±0,3	90.1±0,3	<0,001
IgG мг%	1120,1±0,3	1080,1±0,3	<0,001

Примечание: p - статистичекая значимость различий между значениями 1 и 2 групп (по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных приведенной таблицы, через 6 месяцев после назначенной иммуномодулирующей терапии в комплексе с базисной у детей I-группы средние значения показателей лимфоцитов с иммунофаготипами CD3,CD4,CD8,CD16,CD20,CD25,CD95 существенно увеличились($p<0,001$).Нарастание количества клеток CD20 сопровождалось достоверным увеличением содержанияIgA и IgM в крови ($p< 0,001$), а содержание IgG увеличилось незначительно ($p<0,001$).За прошедшие 6 месяцев дети этой группы ни разу не болели ОРИ, в то время у детей II группы отмечались частые простудные заболевания и даже наблюдались осложнения в виде бронхита и пневмонии. По данным иммунного статуса у детей II-ой группы сохранялся иммунодефицит.

В течение одного года после лечения заболевания ЧБД с включением иммуномодуляторов наблюдалось восстановление иммунного статуса до значимой нормы (таблица 4.7.).

Таблица 4.7.- Динамика иммунного статуса у детей I группы

Показатель	**До лечения (n=20)**	**После лечения**		**p**
		ч/з 6 месяцев (n=20)	**ч/з 1 год (n=20)**	
CD3	38,7±0,2	55,6±0,3	59,0±0,3	< 0,001
CD4	25,3±0,3	35,1±0,3	37,1±0,3	< 0,001
CD8	16,1±0,3	21,3±0,3	23,0±0,3	< 0,001
CD16	8,1±0,3	9,0±0,3	9,0±0,3	< 0,01
CD20	17,7±0,3	22,7±0,3	24,1±0,3	< 0,001
CD25	15,3±0,3	21,0±0,3	23,1±0,3	< 0,001
CD71	17,8±0,3	25,8±0,3	26,1±0,3	< 0,001
CD95	20,0±0,3	27,0±0,3	27,1±0,3	< 0,001
IgAмг%	149,3±0,3	190,1±0,3	202,2±0,3	< 0,001
IgM мг%	85,0±0,3	109,1±0,3	114,2±0,3	< 0,001
IgG мг%	1049,9±0,3	1120,1±0,3	1284,0±0,3	< 0,001

Примечание: p - статистичекая значимость различий значений до лечения, через 6 месяцев и через 1 год после лечения (Friedman ANOVA).

Нами проведен сравнительный анализ полученных результатов иммунного статуса часто болеющих детей до лечения, через 6 месяцев и через год после лечения. У детей I группы отмечена положительная динамика ($p<0,001$).

В течение 1 года после комплексного лечения с включением иммуномодуляторов у детей I группы наблюдалось восстановление иммунного статуса до значимой нормы (p<0,001). Поэтому нами проведен сравнительный анализ через год у детей I группы после лечения со значениями здоровых детей контрольной группы (таблица 4.8.).

Таблица 4.8.- Сравнительный анализ иммунного статуса ЧБД I группы с контрольной группой

Маркёр %	**I –группа n=20**	**контрольная гр.n=20**	**p**
CD3	59,0±0,3	57,1±1,7	>0,05
CD4	37,1±0,3	37,4±3,3	>0,05
CD8	23,0±0,3	23,4±1,7	<0,01
CD16	9,0±0,3	13,1±0,9	<0,001
CD20	24,1±0,3	22,8±1,1	>0,05
CD25	23,1±0,3	22,6±0,9	>0,05
CD71	26,1±0,3	26,5±1,8	>0,05
CD95	27,1±0,3	26,6±1.8	<0,01
IgAмг%	202,2±0,3	198,2±8,4	<0,001
IgM мг%	114,2±0,3	124,9±7,4	>0,05
IgG мг%	1284,0±0,3	1278,9±28,6	>0,05

Примечание: p - статистичекая значимость различий между значениями 1 и 2 групп (по U-критерию Манна-Уитни).

При сравнительной характеристике I группы с контрольной почти не отличался анализ показателей иммунного статуса. Выявлено единственное различие по маркёрам CD3,CD16,IgG.

Итак, иммуномодулирующая терапия с использованием комплекса с базисной терапией привела в динамике к заметному нарастанию Т и В-лимфоцитов и их субпопуляций, а также к увеличению IgA, IgG в крови, что свидетельствует об улучшении показателей клеточного и гуморального звена иммунитета, следовательно, о достаточной эффективности данной терапевтической тактики. Доказательством этого является значительное уменьшение интеркуррентного заболевания (инфекции) у ЧБД.

Таким образом, наше исследование подтвердило эффективность схемы лечения ЧБД иммуномодуляторами.

4.4. Иммунограмма часто болеющих детей до и после вакцинации

Нами проведены иммунологические исследования 33 часто болеющих детей раннего возраста до и после вакцинации через 6 месяцев и через год. Вакцинации были проведены избранным детям с разной степенью тяжести в период ремиссии. Из них 20 (60,6%) составляли дети с лёгкой степенью, со средней тяжестью было 8 (24,2%) и тяжёлой-5 (15,2%). Контрольную группу составили 20 здоровых детей. Изучался иммунный статус до и после вакцинации на пентивалентную (ПВ) и краснушно-коревую вакцину (таблица 4.9.).

Таблица 4.9.- Показатели иммунного статусадо и после введения пентавалентной вакцины у ЧБД

Маркёр в %	До вакцинации	После вакцинации		Контрольная группа n=20	p
		Через 6 мес	Через год		
CD3	41,3±0,3 p_1 <0,001	56,7±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	46,9±0,4 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	57,1±1,7	< 0,001
CD4	26,8±0,3 p_1 <0,001	32,8±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	28,5±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	37,4±3,3	< 0,001
CD8	17,6±0,3 p_1 <0,001	16,9±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	18,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	23,4±1,7	< 0,001
CD16	11,5±0,3 p_1 <0,001	13,3±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	12,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	13,1±0,9	< 0,001
CD20	18,1±0,3 p_1 <0,001	21,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	19,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	22,8±1,1	< 0,001
CD25	17,5±0,3 p_1 <0,001	21,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	18,7±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	22,6±0,9	< 0,001
CD71	19,6±0,3 p_1 <0,001	24,3±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	20,3±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	26,5±1,8	< 0,001
CD95	20,9±0,2 p_1 <0,001	23,5±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	21,4±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	26,6±1.8	< 0,001
IgAмг%	148,2±0,3 p_1 <0,001	186,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	149,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	198,2±8,4	< 0,001
IgM мг%	112,6±0,3 p_1 <0,001	120,5±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	114,4±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	124,9±7,4	< 0,001
IgG мг%	1032,1±0,3 p_1 <0,001	1100,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	1020,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	1278,9±28,6	< 0,001

Примечание: p-статистическая значимость различных показателей (Критерий Фридкася,U-критерия Манна-Уитни)

p1 - значимость различия средних значений показателей до и ч/з 6 месяцев после вакцинации (U-критерий Манна-Уитни);
p2 - значимость различия средних значений показателей до и ч/з год после вакцинации (Т-критерий Вилкокосна);
p3 - значимость различия средних значений показателей ч/з 6 месяцев и ч/з год после вакцинации (Т-критерий Вилкоксона).

У детей со средней и тяжёлой степенью заболевания до вакцинации пентавалентной вакциной по сравнению со здоровыми выявлено достоверное снижение клеточного иммунитета CD3,CB4, CD8,CD71,CD95 (p<0,001). Полученные результаты расценены, как признак длительно существующей антигенной стимуляции «истощающей» как клеточный, так и гуморальные звенья иммунитета. Сказанное способствует формированию частых повторных заболеваний у ЧБД и развитию осложнённого течения при вакцинации (как местной, так и общей реакции). В основном это были дети на искусственном вскармливании и наличием респираторного аллергозов.

Через 6 месяцев после вакцинации пентавалентной вакциной отмечено достоверное повышение иммунитета по сравнению с детьми до вакцинации.

Через год отмечалось достоверное снижение всех показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета по сравнению со здоровыми детьми, что указывало на выработку нестойкого иммунитета у часто болеющих.

Нами проведены иммунологические исследования 33 часто болеющих детей до и после вакцинации краснушно-коревой вакциной (таблица 4.10.)

Таблица 4.10.- Показатели клеточного и гуморального иммунитета у ЧБД вакцинированных краснушно-коревой вакциной

Маркёр в %	**До вакцинации**	**Послевакцинации**		**Контрольная группа**	**P**
		Через 6 мес	**Через год**		
CD3	41,3±0,3 p_1 <0,001	56,7±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	46,9±0,4 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	57,1±1,7	< 0,001
CD4	28,0±0,3 p_1 <0,001	36,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	35,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	37,4±3,3	< 0,001
CD8	17,7±0,3 p_1 <0,001	25,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	24,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	23,4±1,7	< 0,001
CD16	11,5±0,3 p_1 <0,001	14,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	14,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	13,1±0,9	< 0,001
CD20	17,0±0,3 p_1 <0,001	20,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	19,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	22,8±1,1	< 0,001
CD25	17,6±0,3 p_1 <0,001	20,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	20,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	22,6±0,9	< 0,001
CD71	19,9±0,3 p_1 <0,001	26,2±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	26,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	26,5±1,8	< 0,001
CD95	20,2±0,3 p_1 <0,001	27,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	26,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	26,6±1.8	< 0,001

Продолжение таблицы 4.10

IgAмг%	149,6±0,4 p_1 <0,001	200,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	199,0±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	198,2±8,4	< 0,001
IgM мг%	118,4±0,3 p_1 <0,001	129,9±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	130,5±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	124,9±7,4	< 0,001
IgG мг%	1101,1±0,3 p_1 <0,001	1109,1±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001	1110,5±0,3 p_1 <0,001 p_2 <0,001 p_3 <0,001	1278,9±28,6	< 0,001

Примечание: p - значимость различия средних значений показателей при множественном анализе (Friedman ANOVA);
p1 - значимость различия средних значений показателей до и ч/з 6 месяцев после вакцинации (U-критерий Манна-Уитни);
p2 - значимость различия средних значений показателей до и ч/з год после вакцинации (Т-критерий Вилкокосна);
p3 - значимость различия средних значений показателей ч/з 6 месяцев и ч/з год после вакцинации (Т-критерий Вилкоксона).

Сравнительный анализ изучения иммунного статуса после краснушно-коревой вакцинации у ЧБД выявил достоверное снижение по отношению со здоровыми детьми. После вакцинации отмечалась положительная динамика как до 6 месяцев, так и после года. Достоверно повысились все показатели иммунного статуса, это были дети с преимущественно легкой степенью заболевания. В поствакцинальный период выявлено снижение развития различных осложнений и присоединение интеркуррентных заболеваний.

Таким образом, проведение иммунизации ЧБД оказалось эффективным и безопасным. При этом особенности развития специфической иммунной реакции после введения вакцин особо не отличались от таковых в группе здоровых детей, что указывает на наличие взаимомодулирующего эффекта у данных вакцин. Вакцинацию ЧБД необходимо проводить по стандартно установленному графику прививок, кроме того следует проводить и дополнительные вакцинации от гриппа, менингококковой и пневмококковой инфекций, которые наиболее часто могут встречаться. В то же время при развитии респираторного инфекционного заболевания либо при обострении основной патологии на даты плановой вакцинации, необходимо её отложить на более поздний срок.

Глава 5. Оценка показателей качества жизни ЧБД до и после лечения

В последние годы интерес к состоянию здоровья ЧБД и качеству жизни значительно возрос. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в конце XX и начале XX1 веков была проделан глубокий анализ по разработке наиболее значимых критериев для оценки качества жизни человека. Были изучены возможности использования КЖ в качестве критериев оценки состояния здоровья у детей. При исследовании качества жизни у ЧБД было выявлено влияние соматического статуса ребёнка на качество жизни. Так, рядом авторов отмечено, что у детей с хроническими заболеваниями, преморбидным фоном, с тяжелым состоянием наблюдается достоверное снижение всех показателей КЖ. При оценке КЖ с целью анализа субъективного мнения пациента должны использоваться правила доказательной медицины и международных стандартов, соответствующие современным требованиям.

При анализе литературных данных было установлено малое уделение внимания медико-социальным исследованиям при определении факторов, оказывающих знчительное влияние данные показатели, при оценке КЖ у детей не исследовались региональные особенности.

Нами выявлено, что основными факторами, способствующими нарушению качества жизни ЧБД, были: наследственность - 56,6%; состояние здоровья матери (экстрагенитальные - 40,0%; генитальные - 37,0%); отягощенное течение беременности - 53,5%; неблагоприятное течение родов (родовая травма - 24,0%; асфиксия - 25,0%); неудовлетворительные материально-бытовые условия - 29,0%; недостаточное питание во время беременности - 30,0% случаев.

Нами подробно были изучены параметры КЖ у 60 часто болеющих детей в возрасте от 5 до 16 лет с разной степенью тяжести заболевания, фоновыми состояниями (анемия, гипотрофия, аллергия) и проведен сравнительный анализ этих параметров со здоровыми детьми (n=20).

Оценка качества жизни приводилась в процентном соотношении (100%), при этом высокие показатели свидетельствовали о хорошем качестве жизни детей. На

показатели качества жизни большое влияние оказывают такие параметры, как: физическое и эмоциональное состояние пациента, социальный статус, условия нахождения в детском саду, состояние окружающей среды, результаты проводимого лечения. Эти критерии оценки КЖ были рекомендованы экспертами ВОЗ и отражают состояние физического, умственного и социального благополучия у ребенка, а не только наличие самой патологии либо недомогания.

Показатели качества жизни, характеризующие состояние здоровья пациента, зависят и от степени тяжести заболевания (таблица 5.1.).

Таблица 5.1.- Сравнение параметров качества жизни часто болеющих детей в зависимости от степени тяжести заболевания и здоровыми детьми(Me[25q;75q])

Параметры КЖ	**Степень тяжести заболевания ЧБД (n=60)**			**здоровые дети**	**p**
	лёгкая n=20	**средняя n=20**	**тяжёлая n=20**	**n=20**	
Физический-сила, энергия, усталость, боль, дискамфорт, сон, отдых	68,0 [64,5;73,5]	64,0 [57,5;68,5] p1>0,05	40,0 [39,0;50,0] p1<0,001 p2<0,01	84,5 [79,5;89,5] p1<0,01 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Психологические-положительные эмоции,мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания	60,0 [55,0;65,0]	59,0 [54,0;64,5] p1>0,05	42,0 [31,5;55,0] p1<0,05 p2>0,05	80,0 [75,5;85,5] p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Эмоцианальное функционирование-беспокойство, настроение, чувство страха, грусти	59,0 [54,0;64,5]	57,5 [52,5;62,5] p1>0,05	40,0 [38,0;48,5] p1<0,01 p2<0,01	79,5 [75,0;84,5] p1<0,001 p2<0,001 p3<0,001	<0,001
Социальное функционирование -(оценивается взаимод-е с другими детьми,сверстниками, жизнь в детском саду, школе, успеваемость, скорость выполнения школьных заданий, усидчивость, память, частота пропусков в связи с болезнью)	74,5 [70,0;79,5]	69,5 [64,0;74,0] p1>0,05	45,0 [42,5;50,0] p1<0,001 p2<0,01	87,5 [83,0;94,0] p1<0,05 p2<0,001 p3<0,001	<0,001

Продолжения таблицы 5.1

Окружающая среда- благополучие, быт безопастность, обеспечинность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения, досуг, экология	65,0[60,0;70,0]	62,5[56,5;67,5] p_1>0,05	56,0[53,0;62,0] p_1<0,001 p_2<0,01	82,0[76,0;85,5] p_1<0,05 p_2<0,001 p_3<0,001	<0,001
Эффективность терапии-ухудшение -улучшение	83,5[78,5;88,0]	69,5[65,5;74,5] p_1>0,05	50,0[30,0;55,5] p_1>0,05 p_2>0,05	-	
Интегральные показатели КЖ-УЭБ-условие экономического благополучия +УСБ-условия социального благополучия	64,1[60,1;69,0]	59,9[55,8;64,9] p_1>0,05	52,9[47,7;55,3] p1<0,001 p_2>0,05	88,0[82,5;94,5] p_1<0,01 p_2<0,001 p_3<0,001	<0,001

Примечание: p-статистическая значимость различных показателей между всеми группами(по медианному тесту); ,p_1-статистически значимый показатель по сравнению с таковыми у детей с ЧБД легкой степени; p_2-статистически значимый показатель по сравнению с таковыми у детей с ЧБД средней тяжести; p_3- статистически значимый показатель по сравнению с таковыми у детей с ЧБД тяжелой степени (p_1-p_3 по U-критерия Манна-Уитни)

Следует отметить, что в группе здоровых детей выявлены более высокие значения (p<0,001) всех параметров по сравнению с больными, особенно с тяжёлой степенью состояния здоровья. Было выявлено, что уровень всех составляющих КЖ у ЧБД оказался примерно одинаковым, но у детей со средней тяжестью было ниже, чем у детей с лёгкой степенью, но они статистически незначимы (p>0,05). Исследование показало, что КЖ у ЧБД с лёгкой степенью заболевания статистически значимо (p<0,001) отличалось от показателей параметров здоровых детей. У детей со средней и тяжёлой степенью заболевания было более выраженное снижение всех аспектов качества жизни по сравнению с

группой здоровых ($p<0,001$). При сравнении параметров жизни больных с хроническими заболеваниями лор-органов, пневмониями и сочетанной патологией с группой здоровых детей было выявлено, что общая оценка КЖ была низкой, прежде всего, по таким параметрам, как физическое, эмоциональное и социальное функционирование, а также влияние окружающей среды.

Результаты исследования показали, что наиболее важными факторами, оказывающими значительное влияние на оценку КЖ у ЧБД, считается состояние физического и нервно-психического статуса. У детей с внутренними и хроническими патологиями показатели оценки качества жизни во многом зависят от уровня их физического развития. При данных патологиях неблагоприятным показателем для ребенка считается отставание в росте и прибавке веса. Кроме того, снижению качества жизни способствует и слабое нервно-психическое развитие. В ходе исследования социальных факторов было установлено, что у детей из многодетной семьи либо из неполной семьи, а также проживающих в неблагоприятных психологических условиях, показатели КЖ были низкими. Из социально- гигиенических факторов способны ухудшать КЖ такие, как наличие безработных родителей в семье, злоупотребление алкоголем родителями, что приводит к нарушению чаще всего эмоционального функционирования, физического и социального благополучия. Не меньшую роль сыграли и медико-биологические факторы. Нами проведено сравнение КЖ в разных регионах: в городе Душанбе и в сельской местности установлено, что суммарный показатель КЖ существенно не отличался от места проживания.

Таким образом, полученные результаты исследования способствовали систематизации методологических подходов при изучении КЖ у ЧБД, определить факторы, оказывающие влияние на показатели качества жизни, а также оценить возможность использования данного метода исследования в практической деятельности педиатрической службы.

Исследование качества жизни выполнялось у 60 детей с частыми заболеваниями, возраст которых варьировал от 5 до 16 лет, при этом

исследование проводилось как, так и после лечения при непосредственном участии их родителей (таблица 5.2.).

Таблица 5.2.- Оценка качества жизни ЧБД по критериям в (Me [25q;75q];%)

Шкала функционирования	Родители n=60		Дети n=60	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Физический-сила, энергия, усталость, боль, дискамфорт, сон, отдых	40,0 [36,0;47,5]	56,0[54,5;65,] p<0,001	49,0 [40,0;50,0]	71,5 [65,0;73,5] p<0,001
Психологические-положительные эмоции,мышление, изучение, запоминание, концентрация внимания, самооценка, внешний вид, негативные переживания	24,0 [23,0;34,5]	71,0 [61,5;81,0] p<0,001	55,0 [32,0;58,0]	65,0 [64,0;67,0] p<0,001
Эмоцианальное функционирование-беспокойство, настроение, чувство страха, грусти	40,0 [38,0;52,0]	62,0 [53,0;75,0] p<0,001	40,0 [33,0;55,0]	78,0 [50,0;80,0] p<0,001
Социальное функционирование-(оценивается взаимодействие с другими детьми, сверстниками, жизнь в детском саду, школе, успеваемость, скорость выполнения школьных заданий, усидчивость, память, частота пропусков в связи с болезнью)	50,0 [40,0;67,5]	50,0 [45,0;60,0] p>0,05	50,0 [45,0;55,0]	55,0 [47,5;70,0] p<0,001
Окружающая среда-благополучие, быт безопастность, обеспечинность, доступность и качество медицинского и социального обеспечения, доступность информации, возможность обучения, досуг, экология	57,0 [55,0;60,0]	60,0 [56,0;70,0] p<0,001	56,0 [53,0;70,0]	72,0 [64,0;76,0] p<0,001
Эффективность терапии-ухудшение-улучшение	70,0 [50,0;70,0]	80,0 [70,0;90,0] p<0,001	90,0 [70,0;100,0]	80,0 [60,0;100,0] p>0,05
Интегральные показатели КЖ-УЭБ-условие экономического благополучия +УСБ-условия социального благополучия	48,0 [41,0;56,5]	64,0 [58,5;68,5] p<0,001	52,5 [47,0;60,4]	70,0 [68,5;74,5] p<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей до и после лечения (по Т-критерию Вилконсона)

Частые заболевания отмечали все опрошенные: дети и родители. По результатам проведенных исследований в период болезни до лечения выявлено, что сила и энергия снижена, усталость, боль и дискомфорт указывали как дети (49%), так и родители(40%). Время засыпания родители указывали до 60 минут, а дети до 10 минут и считали, что сон был глубоким. Отдых как такого ни дети, ни родители не чувствовали. После лечения все показатели увеличились ($p<0,001$). Установлено, что показатели физического функционирования у ЧБД изменяются в зависимости от степени тяжести патологии и возраста пациента. Так, среди паицентов с заболеваниями легкой степени тяжести незначительно изменяются показатели качества жизни, а их состояние во многом определяется самим фактом необходимости лечения выявленной патологии. Изменения психологических критериев до лечения были статистически значимы ($p<0,001$): положительные эмоции ни дети, ни родители не отмечали. Уровень мышления, обучения, памяти, а также и концентрация внимания согласно результатам ответов самих пациентов и их родителей оценивался как средний. При этом дети оценили данные уровни как хорошие, в то время как их родители отмечали наличие подавленности и агрессивности у своих детей. Дети расценивали свой внешний вид как нормальный, а родители - бледный и болезненный. У 55% детей отмечались негативные переживания, что они больны, пропускают сад и школу, а у родителей 50%. Что касается критерия уровня самостоятельности работоспособность и повседневная активность снижены, считают дети и родители, 3% детей отказываются от приема лекарств, а в 20% случаев настаивают родители. Дети в возрасте 5-7 лет не отметили никакую зависимость от приема лекарств и лечения, а дети старшего возраста и родители утверждают положительную динамику в состоянии больного. Эмоциональное функционирование до лечения- нарушение сна, поздное засыпание из-за болезни, беспокойство, плохое настроение, чувство страха, грусти беспокоят как детей, так и родителей и составляет высокий процент-62%-78% ($p<0,001$). Социальное функционирование также статистически значимо до лечения ($p<0,001$). Личные взаимоотношения с другими детьми снижены из-за болезни. Это отмечают, как дети, так и их родители. Особенность

образа жизни, как в школе, так и в детском саду, частота пропусков, выполнение полученных заданий, во многих случаях расценивались на среднем уровне, при этом в 21,6% случаев дети оценили как быстрые, а их родители отметили их заторможенность. Время решения полученных в школе заданий и состояние усидчивости дети и их родители отнесли к среднему уровню. Стоит отметить, что показатель социального благополучия имеет сложный характер, который во многом зависит от влияния различных параметров. При этом функции и поведение ребенка зависят от уровня социальных условий. Так, приобретаемый в своей семье опыт у детей оказывает значительное влияние на поведение ребёнка, способность его социального познавания, коммуникабельность и степень его признания среди сверстников. В свою очередь, дети в отличие от взрослых людей в меньшей степени способны изменить окружающие его факторы..

Итак, все выше перечисленные критерии качества жизни у детей как по данным самооценки, так и при опросе их родителей оказались ниже, чем в группе здоровых детей. Было установлено, что значительное влияние указанные выше параметры КЖ оказывает течение заболевания. При этом были выявлены статистически значимые различия между результатами оценки КЖ, указанными детьми и их родителями.

На фоне проведенной терапии отмечалась положительная динамика всех критериев, которые оказались статистически значимыми ($p<0,001$): отмечалось возрастание показателей визуального восприятия, способности концентрации внимания, уровня кратковременного зрительного запоминания (уменьшение числа допущенных ошибок), а также сокращение необходимого для переключения внимания времени. Во всех случаях респонденты отметили улучшение качества сна у детей. Улучшение настроение, оцениваемое как хорошее и весёлое наблюдалось в 45% случаях, однако в 20% случаев настроение у детей оставалось подавленным. При изучении времени для решения задания в большинстве случаев дети и их родители всё ещё расценивали как на среднем уровне, то же относилось и к способности концентрации внимания. В половине случаев родители указали, что способность концентрации внимания у их детей

имела непродолжительный и избирательный характер, а состояние памяти все респонденты оценили как хорошее. Почти в 80% случаев респонденты (дети и родители) оценили способность решения школьных задач как нормальная, а в остальных случаях они отмечали повышение усидчивости у ребенка, а данный уровень оценили, как очень высокий. В подавляющем большинстве случаев дети и их родители указали на повышение успеваемости в школе и улучшение общего самочувствия. Частота развития заболеваний сократилась до 2-3 раз в течение 1 года.

Таким образом, общие показатели состояния у наблюдаемых детей по вышеуказанным параметрам после лечения улучшились, как по данным самих детей, так и их родителей ($p<0,001$). Суммируя результаты проведенных исследований по оценке КЖ у ЧБД, можно отметить, что данный показатель можно отнести к наиболее значимым индикаторам при изучении состояния здоровья. Показатели оценки качества жизни во многом зависят от тяжести патологии, возраста ребенка и отсутствия сопутствующих заболеваний, о чем свидетельствуют полученные нами результаты оценки КЖ. До лечения как у детей, так и у родителей показатели были низким, после лечения они повысились в 1,3 раза (от 48,0 до 64,0%) у родителей, и также в 1,3 раза у детей (от 52,5% до 70,0%). Определение возможных факторов влияния на показатели качества жизни, которое чаще всего носит субъективный характер, при наличии патологии способствует определению дальнейшей тактики ведения, позволяющей повысить качество жизни пациента.

Глава 6. Течение вакцинального процесса на клиническое течение заболеваний у часто болеющих детей

6.1. Характер поствакцинальных реакций у практически здоровых детей.

Нами изучены побочные реакции у 150 практически здоровых детей (контрольной группы), которые были вакцинированы пентавалентной вакциной (предназначена для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, вирусного гепатита «В» и заболеваний вызванных Haemophilusinfluenceb (Hb), и ревакцинированы АКДС, АДС и краснушно-коревой вакциной в декретированные сроки. Из них девочек было 91(60,6%), мальчиков- 59(39,4%). У 12 (8,0%) выявлена местная реакция на пентавалентную вакцину. Проявлялась она в виде отёка, гиперемии и болей на месте инъекций, которые проходили в течении 1-3 дней. У 5 (3,3%) из них пациентов констатирована аллергическая реакция в виде мелкоточечной сыпи, зудящей, розового цвета на различных участках тела, которая держалась 3-4 дня и проходила после приема антигистаминных препаратов. У 11 (7,3%) – была местная реакция на АКДС. На ревакцинацию АДС проведенной в 6-летнем возрасте, у 12 (8,0%) отмечались боли и уплотнение на месте инъекции, которые держались 2-3 дня и проходили самостоятельно.

На проведенную краснушно-коревую вакцину у 6 (4,0%) развилась местная реакция с первого дня вакцинации и исчезала через 2-3 дня, а у 3 (2,0%) детей - специфическая реакция с катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей и сыпи, которая имела пятнисто-папулезный характер, была необильной, локализовалась на различных участках тела и исчезала без лечения в течении 2-3 дней. На ревакцинацию краснушно-коревой вакцины, которая проведена 100 детям, реакции не было.

Дети, которые дали местные реакции находились на искусственном вскармливании, с проявлениями экссудативно-катарального диатеза.

6.2. Характеристика поствакцинальных реакций на пентавалентную, АКДС и АДС вакцины у ЧБДгорода в интеркуррентном периоде без и после предварительной подготовки.

Нами изучен характер поствакцинальных реакций у 146 часто болеющихдетей города в возрасте от 2 месяцев до 8 лет на введение пентавалентной вакцины, ревакцинацию АКДС, АДС, краснушно-коревой вакцины без предварительной подготовки. Среди них девочек было 81(55,7%), мальчиков -65(44,3%). Лёгкую степень составляли 68 (46,6%) ЧБД, средней тяжести 48 (32,9%) и 30 (20,5%) детей с тяжёлой степенью заболевания.

142 ЧБД проведена была вакцинация пентавалентной вакциной после предварительной подготовки в основном на первом году жизни в различные сроки. Это были дети, которым не проводились вакцинации в декретированные сроки из-за частых заболеваний. Данные по частоте обострения различных соматических заболеваний в зависимости от характера и сроков вакцинации представлены в нижеследующих таблицах (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентнойвакцины (I-я вакцинация) у ЧБД города без и после предварительной подготовки)

Наименование соматической патологии	I вакцинация n=146 (без продварительной подготовки)				I вакцинация n=142 (после продварительной подготовки)			
	Без ухуд-	лёгкая	средней тяжести	тяжёлая	Без ухуд-	лёгкая	средней тяжести	тяжёлая
	шение	ухудшение	ухудшение	ухудшение	шение.	ухудшение	ухудшение	ухудшение
Бронхиты	19,2 %	1,4%	1,4%	2,0%	23,2 %	-	0,7%	0,7%
	28	2	2	3	33	-	1	1
Пневмонии	6,8%	-	-	0,7%	7,0%	-	0,7%	-
	10	-	-	1	10	-	1	-
Функционые нарушения ЖКТ	17,1 %	1,4%	2,0%	2,0%	23,2 %	-	0,7%	-
	25	2	3	3	33	-	1	-
Аллергические заболевания	18,5 %	1,4%	2,0%	2,7%	21,2 %		0,7%	0,7%
	27	2	3	4	30	-	1	1

Продолжения таблицы 6.1

Сочетанная патология	17,8%	-	1,4%	2,7%	20,4%	т	0,7%	-
	25	-	2	4	29	-	1	-
Всего	78,8%	4,1%	6,8%	10,3%*	95,1%***	-	3,5%*	1,4%**
	115	6	10	15	135	-	5	2

Примечание: *-p<0,05; **p<0,01;*p<0,001- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.**

Первая вакцинации пентавалентной вакциной была проведена 146 ЧБД: 115 (78,8%) детей перенесли вакцинацию хорошо, их состояние не ухудшилось. У 4,1% детей с лёгкой степенью заболевания отмечалась местная реакция, которая характеризовалась появлением гиперемии, болезненности, отёка, сохраняющаяся не более 3 дней. У 6,8% со средней тяжестью болезни отмечались более выраженные изменения общего состояния, которые развивались в первые трое суток после вакцинации. Они характеризовались появлением вялости, беспокойства, нарушения аппетита, повышением температуры до $38,0^0$С. У 10,3% с тяжёлой степенью отмечались местные и общие реакции, а у 3,0% из них наблюдались токсические реакции, которые характеризовались повышением температуры выше $39,5^0$С, а также изменениями со стороны нервной системы (фибрильные судороги), которые сохранялись один-два дня. У этих детей в анамнезе была перинатальная энцефалопатия. Как видно из таблицы у детей с разной степенью тяжести наряду с местной и общей реакцией наблюдалось обострение основного заболевания (ринит, бронхит, функциональные изменения желудочно-кишечного тракта аллергические заболевания, сочетанная патология). Реакций при лёгкой степени заболевания было меньше, чем при тяжёлой степени (p<0,05).Сравнительный анализ данной вакцинации у ЧБД без и после предварительной подготовки, которые перенесли вакцинацию хорошо, показали статистическую значимость различия показателей (78,8% против 95,1%; p<0,001). Проведенная предварительная подготовка дала положительный эффект. У детей с лёгкой степенью реакции не было. У больных со среднетяжёлой и тяжёлой степенью, наряду с местной реакцией наблюдались единичные случаи

обострения основного заболевания, но они протекали легче и лучше поддавались лечению. Значительно уменьшилось общее количество поствакцинальных реакций после предварительной подготовки (4,9% против 21,2%; p<0,001).

Вторая вакцинация была проведена 126 ЧБД города без и 120 ЧБД после предварительной подготовки (табл.35). Большинство детей перенесли вакцинацию хорошо (86,5% против 92,5%; p>0,05). У 13,5% часто болеющих детей с разной степенью тяжести наблюдались местные реакции и обострение основного заболевания: аллергический ринит, сочетанная патология (бронхит и функциональные нарушения ЖКТ). Из них 3,1% дали общие реакции, 1,6% токсические (таблица6.2.).

Таблица 6.2.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентной вакцины(2-я вакцинация) у ЧБД города без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**II вакцинация n=126 (без предварительной подготовки)**				**II вакцинация n=120 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	лёгкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжёлая ухудшение	Без ухуд-шение.	лёгкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжёлая ухудшение
Бронхиты	20,6%	-	-	0,8%	21,6%	-	-	-
	26	-	-	1	26	-	-	-
Пневмонии	14,3%	-	-		6,7%*	-	-	0,8%
	18	-	-		8	-	-	1
Функционые нарушения ЖКТ	23,8%	-	1,6%	1,6%	25,8%	-	-	-
	30	-	2	2	31	-	-	-
Аллергические заболевания	19,8%	1,6%	-	2,4%	21,6%	-	-	-
	25	2	-	3	26	-	-	-
Сочетенная патология	7,9%	1,6%	1,6%	2,4%	20,8%**	-	0,8%	1,8%
	10	2	2	3	25	-	1	2
Всего	86,5%	3,2%	3,2%	7,1%	96,6%	-	0,8%	2,5%
	109	4	4	9	116	0	1	3

Примечание: *-p<0,05; **p<0,01- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Высокие статистически значимые результаты (86,5% и 96,6%; p<0,01) получены без и после предварительной подготовки. Поствакцинальные реакции уменьшились (13,5% против 3,3%; p<0,01), что говорит о положительной динамики и эффективности предварительной подготовки. Также следует отметить, что у больных с пневмонией и сочетанной патологией различия показателей были также статистически значимы.

Третья вакцинация пентавалентной вакциной была проведена 106 часто болеющим детям города без и 100 после предварительной подготовки (таблица 6.3.).

Таблица 6.3.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентной вакцины(3-я вакцинация) у ЧБД города без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**III вакцинация n=106 (без предварительной подготовки)**				**III вакцинация n=100 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	лёгкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжёлая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Бронхиты	22,6%	-	1%	-	21,0%	-	-	-
	24	-	1	-	21	-	-	-
Пневмонии	8%	-	1%	-	6,0%	-	-	-
	8	-	1	-	6	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	19%	-	-	-	25,0%	-	-	-
	20	-	-	-	25	-	-	-
Аллергические заболевания	27%	1%	2%	1%	26,0%	-	1,0%	1,0%
	29	1	2	1	26	-	1	1
Сочетанная патология	16,0%	-	0,9%	0,9%	19,0%	-	-	1,0%
	17	-	1	1	19	-	-	1
Всего	92,4%	0,9%	4,7%	1,9%	97,0%	-	1,0%	2,0%
	98	1	5	2	97	0	1	2

Примечание: *-p<0,05; **p<0,01- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Большой процент детей, как без, так и после предварительной подготовки не дали реакции (92,4% против 97,0%; p>0,05). Общее количество реакций без

предварительной подготовки составляло 7,5% и больше всех реакций констатированы при средней тяжести заболевания. Это были больные, высоко сенсибилизированные и у них наблюдалось обострение бронхита, пневмонии и аллергического ринита. После предварительной подготовки реакции уменьшились до 3%, что говорит об эффективности проведенной терапии. Дети, страдающие частыми соматическими заболеваниями, которые дали поствакцинальные реакции и обострения основного заболевания на все три вакцинации пентавалентной вакциной, были с неблагоприятнымианте-интра и постнатальными периодами.

Часто болеющим детям без (n=130) и после (n=102) предварительной подготовки в возрасте до 2 лет была проведена ревакцинация АКДС вакциной (таблица 6.4.).

Таблица 6.4.- Частота обострений соматических заболеваний на ревакцинацию АКДС вакцину у ЧБДгорода без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**Ревакцинация АКДС n=130 (без предварительной подготовки)**				**Ревакцинация АКДС n=102 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	лёгкая	средней тяжести	тяжёлая	Без ухуд-шение.	лёгкая	средней тяжести	тяжёлая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Бронхиты	19,2%	-	0,8%	0,8%	9,80%	-	-	
	25	-	-	1	10	-	-	-
Пневмонии	6,9%	-	-	1,5%	6,8%	-	-	-
	9	-	-	2	7	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	17,6%	0,8%	0,8%	2,4%	15,6%	1,0%	-	-
	23	1	1	3	16	1	-	-
Аллергические заболевания	23,8%	0,8%	-	1,5%	25,4%	-	-	2,0%
	31	1	-	2	26	-	-	2
Сочетанная патология	19.2%	-	0,8%	2,3%	16,6%	-	1,0%	-
	25	-	1	3	17	-	1	-
Всего	86,9%	1,6%	2,4%	9,2%	96,0% **	1,0%	1,0%	2,0%*
	113	2	3	12	98	1	1	2

Примечание: **p<0,01- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Как видно из таблицы -86,9% детей без предварительной подготовки ревакцинацию перенесли хорошо. Однако почти у всех больных с соматической патологией со всеми степенями тяжести отмечалось обострение на все заболевания (13,2%). После предварительной подготовки отмечается положительная динамика: у детей с тяжёлой степенью заболевания уменьшились реакции (2,0% против 9,2%;$p<0,05$). Общее количество реакций и обострения заболевания было больше без предварительной подготовки, чем после (13,2% против 4,0%; $p<0,01$). Следует отметить, чтоу 47,0% ЧБД был отягощенный аллергологический анамнез (родители и близкие родственники страдали пищевой, лекарственной аллергией, бронхиальной астмой) и у 70,0% часто болеющих детей, которые дали обострение заболеваний был выявлен неблагоприятный фон: рахит, анемия, гипотрофия, перинатальная энцефалопатия. Полученные данные подтверждают результаты исследования многих авторов, указывающие на значение инфекции и аллергического фактора в клинической манифестации поствакцинальных реакций.

Часто болеющим детям в возрасте 6-7 лет была проведена ревакцинация АДС без (n=100) и после предварительной подготовки (n=86 детей). Эти данные приведены в таблице 6.5.

Таблица 6.5.- Частота обострений соматических заболеваний на ревакцинацию АДС вакцину у ЧБДгорода без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**Ревакцинация АДС n=100 (без предварительной подготовки)**				**Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Хронические заболевания ЛОР органов	22,0 %	-	-	3,0%	31,3 %	-	-	2,3%
	22	-	-	3	27	-	-	2
Бронхиты	9,0%	-	-	-	5,8%	-	-	-
	9	-	-	-	5	-	-	-

Продолжение таблицы 6.5

Пневмонии	5,0%	-	-	-	2,3%	-	-	-
	5	-	-	-	2	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	16,0%	-	-	-	17,4%	-	-	-
	16	-	-	-	15	-	-	-
Аллергические заболевания	22,0%	-	-	-	22,0%	-	-	-
	22	-	-	-	19	-	-	-
Сочетанная патология	23,0%	-	-	-	19,7%	-	-	-
	23	-	-	-	17	-	-	-
Всего	97,0%	-	-	3,0%	97,7%	-	-	2,3%
	95	0	0	3	84	0	0	2

Примечание: **p<0,01- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Как видно из таблицы, дети в преддощкольном возрасте ревакцинацию АДС перенесли хорошо, как без, так и после предварительной подготовки (97,0% и 97,7% соответственно), но у 3% были местные реакции. У ЧБД обострение наблюдалось в основном с тяжелой степенью заболевания лор-органов (3,0%). Эти дети были из неудовлетворительных материально-бытовых условий, страдали частыми ОРИ и ангинами. После предварительной подготовки отмечались поствакцинальные реакции было только у 2 больных.

6.3.Характеристика поствакцинальных реакций на краснушно-коревую вакцину у ЧБД города в интеркурентном периоде без и после предварительной подготовки.

Краснушно-коревая вакцинация без предварительной подготовки была проведена 146 детям от 1 года до 2 лет и 120 после подготовки (таблица 6.6.).

Таблица 6.6.- Частота обострений соматических заболеванийна введение краснушно-коревой вакцины у ЧБД города без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	Ревакцинация АДС n=100 (без предварительной подготовки)				Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)			
	Без ухуд-шение	легкая	средней тяжести	тяжелая	Без ухуд-шение.	легкая	средней тяжести	тяжелая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Хронические заболеваия ЛОР органов	6,8%	-	-	-	6,6%	-	-	-
	10	-	-	-	8	-	-	-
Бронхиты	17,1 %	-	0,7%	0,7%	25,0%	-	-	-
	25	-	1	1	30	-	-	-
Пневмонии	6,8%	-	-	0,7%	10,0%	-	-	-
	10	-	-	1	12	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	18,4 %	-	0,7%	-	25,0%	-	-	-
	27,00	-	1,00	-	30	-	-	-
Аллергические заболевания	23,9 %	-	0,7%	1,4%	20,8%	-	0,8%	0,8%
	35	-	1	2	25	-	1	1
Сочетанная патология	20,5 %	-	0,7%	0,7%	10,8% *	-	-	-
	30	-	1	1	13	-	-	-
Всего	93,8 %	-	2,7%	3,4%	98,3% *	-	0,8%	0,8%
	137	0	4,	5	118	0	1	1

Примечание: *p<0,05- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Большинство больных перенесли вакцинацию без осложнений (93,8% против 98,3% соответственно; p<0,05). С лёгкой степенью заболевания реакции не было, но у детей со среднетяжёлой и тяжёлой степенью развились местные аллергические реакции, которые держались 2-3 дня и проходили без лечения. У 9 детей были обострения пневмонии, бронхита, сочетанной патологии (бронхит и функциональные заболевания ЖКТ) на фоне экссудативно-катарального диатеза,

рахита и перинатальной энцефалопатии. После предварительной подготовки уменьшилась частота обострения заболевания (p<0,05) и только 2 больных с неблагоприятным аллергическим анамнезом (аллергический бронхит, ринит) дали обострение заболевания.

Краснушно-коревая ревакцинация была проведена 100 часто болеющим детям без предварительной подготовки и 80 детям после подготовки в 6-8 летнем возрасте (таблица 6.7.).

Таблица 6.7.- Частота обострений соматических заболеванийна краснушно-коревую ревакцинацию у ЧБД города без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	Ревакцинация АДС n=100 (без предварительной подготовки)				Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)			
	Без ухуд-шение	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Хронические заболеваия ЛОР органов	30,0%	-	-	-	25,0%	-	-	-
	30	-	-	-	20	-	-	-
Бронхиты	8,0%	-	-	1,0%	6,2%	-	-	-
	8	-	-	1	5	-	-	-
Пневмонии	3,0%	-	-	-	2,5%	-	-	-
	3	-	-	-	2	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	10,0%	-	-	-	33,7%	-	-	-
	10	-	-	-	27	-	-	-
Аллергические заболевания	25,0%	-	1,0%	1,0%	17,5%***	-	1,2%	-
	25	-	1	1	14	-	1	-
Сочетанная патология	20,0%	-	-	1,0%	12,5%	-	-	-
	20	-	-	1	10	-	-	-
Всего	96,0%	-	1,0%	3,0%	97,5%	-	1,2%	-
	96	0	1	3	78	0	1	0

Примечание:*p<0,001-статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.**

Как видно из таблицы основная группа детей перенесли хорошо ревакцинацию (96,0% против 97,5%). У 4 (4,0%) детей без предварительной подготовки и у 1 (1,2%) после была аллергическая сыпь и катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (аллергический ринит), которым была назначена гипоаллергенная диета и антигистаминные препараты. Получен положительный эффект. После предварительной подготовки статистическая значимость различия показателей ($p<0,001$) была отмечена у детей с функциональными нарушениями ЖКТ.

Таким образом, у часто болеющих детей города наблюдались поствакцинальные реакции и обострения хронической соматической патологии к проведению вакцинации и ревакцинации на все вакцины. В большей степени отмечались на пентавалентную вакцину чем на АКДС ($p<0,01$), АДС ($p<0,01$) и в меньшей на краснушно-коревую вакцину ($p<0,05$). После проведенной предварительной подготовки значительно уменьшилось общее количество поствакцинальных реакций и обострение заболеваний (3,5% против 16,5%; $p<0,01$).

6.4.Влияние пентавалентной вакцины, АКДС, АДС на состояние здоровья часто болеющих детей села в интеркуррентном периоде без и после предварительной подготовки.

В сельской местности была проведена вакцинация и ревакцинация ЧБД пентавалентной, АКДС и АДС вакциной. Возрастной состав был от 2 месяцев до 8 лет. Мальчиков было 70 (50,0%), девочек 70 (50,0%), с лёгким течением заболевания было 60 часто болеющих детей, со среднейтяжестью 50, и 30 с тяжёлым течением заболевания (табл.35)

I-я вакцинация пентавалентной вакциной была проведена n=140 часто болеющим детям без in=140 после предварительной подготовки. Данные по частоте обострения хронических соматических заболеваний представлены нижеследующей таблице 6.8.

Таблица 6.8.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентнойвакцины (I-я вакцинация) у ЧБД села без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	I вакцинация n=140 (без предварительной подготовки)				I вакцинацияn=140 (после предварительной подготовки)			
	Без ухуд-шение	легкая	средней тяжести	тяжелая	Без ухуд-шение.	легкая	средней тяжести	тяжелая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Бронхиты	17,9 %	1,4%	2,1%	2,1%	18,6%	0,7%	0,7%	0,7%
	25	2	3	3	26	1	1	1
Пневмонии	6,4%	0,7%	0,7%	0,7%	7,9%	-	0,7%	0,7%
	9	1	1	1	11	-	1	1
Функционые нарушения ЖКТ	17,9 %	2,1%	2,9%	3,6%	15,0%	0,7%	2,1%	2,1%
	25	3	4	5	21	1	3	3
Аллергические заболевания	19,3 %	1,4%	2,9%	3,6%	23,6%	0,7%	0,7%	2,8%
	27	2	4	5	33	1	1	4
Сочетанная патология	10,0 %	0,7%	1,4%	2,1%	17,9% *	0,7%	1,4%	2,1%
	14	1	2	3	25	1	2	3
Всего	71,4 %	6,4%	10,0%	12,1%	82,9% *	2,8%	5,7%	8,6%
	100	9	14	17	116	4	8	12

Примечание: *p<0,05- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

У детей села, чем у детей города (рис.1) были более выраженные проявления местных, общих, токсических реакций и обострение соматических заболеваний на первую вакцинацию (17,5% против 13,2%; p>0,05). Это связано с неблагоприятными материнскими факторами, поздним обращением беременных женщин в отделение репродуктивного здоровья (рисунок 6.1.).

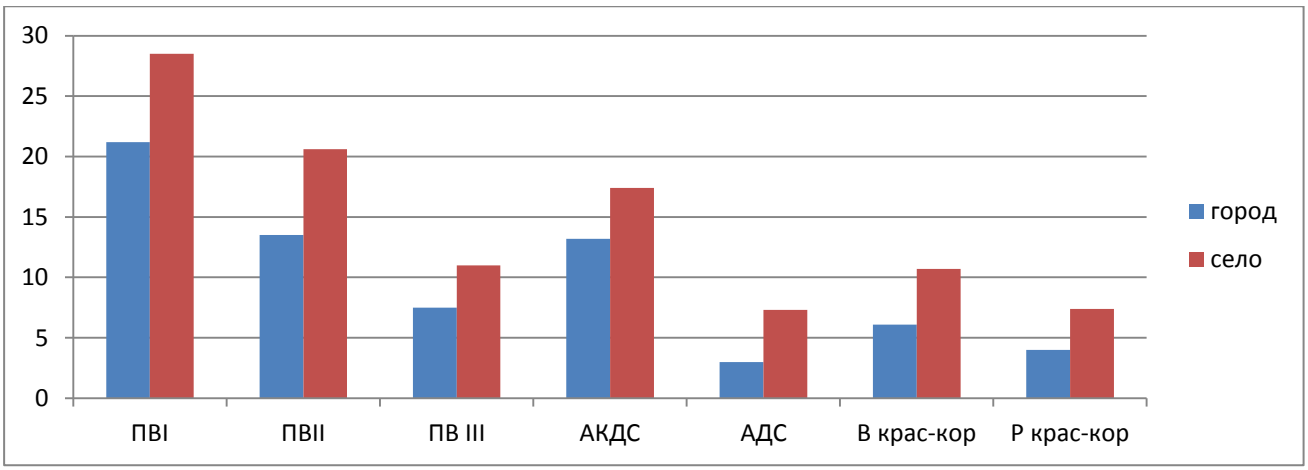

Рисунок 6.1.- Сравнительная характеристика поствакцинальных реакций города и села

После проведенной предварительной подготовкибольшинство часто болеющих детей села перенесли вакцинацию хорошо. Отмечается статистическая значимость различия показателей без и после (71,4% против 82,9%; $p<0,05$). Вторая пентавалентная вакцинация была проведена 120 ЧБД села без и 130 после предварительной подготовки.Состояние детей после вакцинации не ухудшилось (79,2% без и 88,5% после), различия показателей были статистически значимы ($p<0,05$) (таблица 6.9.).

Таблица 6.9.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентнойвакцины (II-я вакцинация) у ЧБДсела без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**Ревакцинация АДС n=100 (без предварительной подготовки)**				**Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Бронхиты	18,3 %	0,8%	0,8%	1,7%	20,0 %	-	-	0,8%
	22	1	1	2	26	-	-	1
Пневмонии	7,5%	-	0,8%	0,8%	8,5%	-	-	0,8%
	9	-	1	1	11	-	-	1
Функционые нарушения ЖКТ	20,8 %	-	2,5%	3,3%	20,7 %	-	0,8%	2,3%
	25	-	3	4	27	-	1	3

Продолжение таблицы 6.9

Аллергические заболевания	22,5%	0,8%	2,5%	2,5%	21,5%	0,8%	2,3%	2,3%
	27	1	3	3	28	1	3	3
Сочетанная патология	10,0%	0,8%	0,8%	2,5%	17,7%	-	0,8%	0,8%
	12	1	1	3	23	-	1	1
Всего	79,2%	2,4%	7,4%	10,8%	88,5%*	0,8%	3,8%	6,9%
	95	3	9	13	115	1	5	9

Примечание:*p<0,05- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Остальные дети дали реакции и обострения соматических заболеваний на вторую вакцинацию, которые были более выраженными, чем у детей города (20,6% против 13,5%) (рис.12). У детей сельской местности был отягощён анамнез, как со стороны матери, так и ребёнка: неблагоприятное течение беременности, тяжёлые роды, развитие асфиксии и родовой травмы и внутриутробное инфицирование.

После проведённой предварительной подготовки общее количество реакций уменьшилось (20,6% против 11,5%; p<0,05), что указывает на эффективность данной методики.

Третья вакцинация пентавалентной вакциной была проведена 100 ЧБД без и 105 после предварительной подготовки. У 89,0% и 96,0% соответственно реакции на вакцинациюне было (таблица 6.10.).

Таблица 6.10.- Частота обострений соматических заболеваний на введение пентавалентной вакцины (III-я вакцинация) у ЧБДсела без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**Ревакцинация АДС n=100 (без предварительной подготовки)**				**Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	легкая	средней тяжести	тяжелая	Без ухуд-шение.	легкая	средней тяжести	тяжелая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Бронхиты	19,0%	-	-	1,0%	18,0%	-	-	1,0%
	19	-	-	1	19	-	-	1
Пневмонии	9,0%	-	-	1,0%	3,8%	-	-	-
	9	-	-	1	4	-	-	-

Продолжение таблицы 6.10

Функционые нарушения ЖКТ	20,0%	-	1,0%	2,0%	27,6%	-	-	1,0%
	20	-	1	2	29	-	-	1
Аллергические заболевания	26,0%	1,0%	1,0%	2,0%	33,3%	1,0%	1,0%	-
	26	1	1	2	35	1	1	-
Сочетаннаяпатология	15,0%	-	1,0%	1,0%	13,3%	-	-	-
	15	-	1	1	14	-	-	-
Всего	89,0%	1,0%	3,0%	7,0%	96,0%*	1,0%	1,0%	2,0%
	89	1	3	7	101	1	1	2

Примечание: *p<0,05- статическая значимость различия показателей(по критерию χ2)групп с предварительной подготовкой и без.

У одного ребёнка с лёгкой степенью заболевания наблюдалось обострение аллергического ринита, а со среднетяжёлой степенью выявлены единичные функциональные изменения ЖКТ, аллергического бронхита и 1 больной с сочетанной патологией (бронхит и функциональная диарея). Дети с тяжёлой степенью заболевания, наряду с местной и общей, дали обострение всех нозологических форм. Им вакцинация была проведена в более поздние сроки, т.к. отмечалось наслоение ОРИ. В анамнезе этих детей были выявлены неблагоприятные социально-экономические, бытовые условия, отягощенный анамнез матери: которые страдали гипертонией, анемией, заболеванием почек. Дети были на искусственном вскармливании, получавшие преимущественно коровье молоко. Последнее явилось ведущим этиологическим фактором в развитии пищевой аллергии у детей первого года жизни. Это связано с незрелостью желудочно-кишечного тракта, недостаточной выработкой ферментов и снижением его барьерной функции.

Предварительная подготовка этим детям проводилась более длительно, реакции уменьшились (11,0% против 4,0%; p<0,05). Сравнительная характеристика полученных результатов показала, что большее число отмечалось обострение соматических заболеванийна селе, чем в городе (11,0% против 7,5%) (рис.12).

Нами определялись поствакцинальные реакции на АКДС у 120 ЧБД в группебез и в группе после предварительной подготовки -110 детям в возрасте 1-3 года (таблица 6.11.).

Таблица 6.11.- Частота обострений соматических заболеваний на ревакцинацию АКДС вакцину ЧБД села без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	Ревакцинация АКДС n=120 (без предварительной подготовки)				Ревакцинация АКДС n=110 (после предварительной подготовки)			
	Без ухуд-шение	легкая	средней тяжести	тяжелая	Без ухуд-шение.	легкая	средней тяжести	тяжелая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Бронхиты	28,3%	-	-	2,5%	10,9%	-	-	-
	34	-	-	3	12	-	-	-
Пневмонии	5,0%	-	-	-	2,7%	-	-	0,9%
	6	-	-	-	3	-	-	1
Функционые нарушения ЖКТ	13,3%	0,8%	1,7%	2,5%	18,1%*	-	-	-
	16	1	2	3	20	-	-	-
Аллергические заболевания	23,3%	0,8%	1,7%	3,3%	25,4%	-	0,9%	-
	28	1	2	4	28	-	1	-
Сочетанная патология	12,5%	-	1,7%	2,5%	17,3%	-	-	0,9%
	15	-	2	3	19	-	-	1
Всего	82,5%	1,7%	5,0%	10,8%	97,3%***	-	0,9%	1,8%
	99	2	6	13	107	0	1	2

Примечание: *p<0,05; ***p<0,001- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Ревакцинацию АКДС вакциной ЧБД села -82,5 % без предварительной подготовки и 97,3% после предварительной подготовки реакцию не дали(p<0,001). Проведенная предварительная подготовка в группе детей дала положительный эффект: значительно уменьшились поствакцинальные реакции (2,7% против 17,5% ;p<0,05). Проведенная сравнительная характеристика показала, что у детей сельской местности чаще наблюдались реакции и обострение соматических заболеваний, чем в городе (17,5 % против 13,1%). (рис.12).

Дети села, которые дали реакции были из плохих материально-бытовых условий, из многодетной семьи, неудовлетворительным уходом и степень внимания была недостаточной, находились на неправильном искусственном вскармливании с отягощенным преморбидным фоном.

Ревакцинация АДС вакциной была проведена группе часто болеющих детей (110) без предварительной подготовки и группе 100 из наблюдаемых после в возрасте 6-7 лет (таблица 6.12.).

Таблица 6.12.- Частота обострений соматических заболеваний на ревакцинацию АДС вакцину у ЧБД села без и после предварительной подготовки

Заболевание	**Ревакцинация АДС n=110 (без предварительной подготовки)**				**Ревакцинация АДС n=100 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	легкая	средней тяжести	тяжелая	Без ухуд-шение.	легкая	средней тяжести	тяжелая
		ухудшение	ухудшение	ухудшение		ухудшение	ухудшение	ухудшение
Хронические заболеваия ЛОР органов	23,6%	-	1,8%	2,7%	34,0%	-	-	-
	26	-	2	3	34	-	-	-
Бронхиты	9,1%	-	-	-	5,0%	-	-	-
	10	-	-	-	5	-	-	-
Пневмонии	4,5%	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	14,5%	-	-	-	15,0%	-	-	-
	16	-	-	-	15	-	-	-
Аллергические заболевания	22,7%	0,9%	-	1,8%	25,0%	-	-	-
	25	1	-	2	25	-	-	-
Сочетанная патология	18,2%	-	-	-	20,0%	-	1,0%	-
	20	-	-	-	20	-	1	-
Всего	92,7%	0,9%	1,8%	4,6%	99,0%*	-	1,0%	-
	102	1	2	5	99	0	1	-

Примечание: *P<0,05- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Как видно из таблицы на АДС без предварительной подготовкиотмечались местные реакции и обострение хронических заболеваний лор-органов и аллергические заболевания (7,3%). У этих больных значительную роль играли паразитарные инвазии кишечника (лямблиоз, энтеробиоз, аскаридоз), воздействующие как серьёзные иммуносупрессоры и вызывали сенсибилизацию организма, приводили к нарушению процессов пищеварения и всасывания, что являлись патогенетически значимым фактором для часто болеющих детей[112]. Проведенная подготовка дала положительный эффект: всего лишь 1 больной ребёнок с хроническим тонзиллитом и аллергическим ринитом дал обострение заболевания. Сравнительный анализ показал, что дети села хуже перенесли ревакцинацию, чем дети города (7,3% против 3,0%)(рис.12).

6.5. Влияние краснушно-коревой вакцины на состояние здоровья часто болеющих детей села без и после предварительной подготовки.

Проведен анализ поствакцинальных реакций на краснушно-коревую вакцину у 140 ЧБД села при различных соматических патологиях без предварительной подготовки и группа детей -140 после подготовки, которые представлены в таблице (таблица 6.13.).

Таблица 6.13.- Частота обострений соматических заболеваний на краснушно-коревую вакцинацию у ЧБД села без и после предварительной подготовки

Наименование соматической патологии	**Вакцинация n=140 (без предварительной подготовки)**				**Вакцинация n=140 (после предварительной подготовки)**			
	Без ухуд-шение	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Бронхиты	13,6%	нет	нет	нет	21,4%	нет	нет	Нет
	19	нет	нет	нет	30	нет	нет	нет
Пневмонии	7,1%	нет	нет	нет	7,1%	нет	нет	нет
	10	нет	нет	нет	10	нет	нет	нет
Функционые нарушения ЖКТ	23,6%	1,4%	2,8%	4,3%	25,0%	нет	0,7%	нет
	33	2	4	6	35	нет	1	нет
Аллергические заболевания	23,6%	нет	1,4%	0,7%	23,6%	нет	0,7%	нет
	33	нет	2	1	33	нет	1	нет

Продолжение таблицы 6.13

Сочетанная патология	23,6%	нет	нет	нет	21,4%	нет	нет	Нет
	30	нет	нет	нет	30	нет	нет	нет
Всего	89,3%	1,4%	4,3%	5,0%	98,5%**	нет	1,4%	нет
	125	2	6	7	138	0	2	0

Примечание:p<0,01- статическая значимость различия показателей(по критерию χ^2) групп с предварительной подготовкой и без.**

Краснушно-коревую вакцинацию ЧБД перенесли хорошо как в группе без, так и в группе после предварительной подготовки (p<0,01). У 15 больных детей были местные реакции, из них 2 дали общие реакции (повышение температуры и катаральные явления из верхних дыхательных путей), отмечались преимущественно обострение функциональных нарушения ЖКТ в основном у больных со среднетяжёлой и тяжёлой степенью. Основными триггерами были пищевые аллергены (белки коровьего молока, куриного яйца, сладости, цитрусовые, продукты с высокой сенсибилизирующей активностью, что согласуется с данными проведенных исследований других авторов. У этих больных были плохие бытовые условия: холодное и сырое помещение, что способствовало сенсибилизации организма и обострению заболевания, который характеризовался круглогодичном, персистирующем течением.

После проведенной предварительной подготовки на краснушно-коревую вакцину только у 2 детей констатированы аллергический ринити функциональные нарушения ЖКТ.

Поствакцинальные реакции на краснушно-коревую вакцину у детей на селе было больше, чем в городе (10,7% против 4,0%) (рис.12).

Определённый интерес представляет результат краснушно-коревой ревакцинации у 95,% без и у 90,0% часто болеющих детей после предварительной подготовки, которые перенесли вакцинацию хорошо (92,6% и 98,9%;(p<0,05) (таблица 6.14.).

Таблица 6.14.- Частота обострений соматических заболеваний на краснушно-коревую ревакцинацию у ЧБД села без и после предварительной подготовки

Заболевание	Ревакцинация n=95 (без предварительной подготовки)				Ревакцинация n=90 (после предварительной подготовки)			
	Без ухуд-шение	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение	Без ухуд-шение.	легкая ухудшение	средней тяжести ухудшение	тяжелая ухудшение
Хронические заболеваия ЛОР органов	27,4%	-	1,0%	2,1%	22,2%	-	-	-
	26	-	1	2	20	-	-	-
Бронхиты	6,3%	-	-	-	4,4%	-	-	-
	6	-	-	-	4	-	-	-
Пневмонии	1,0%	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-	-	-
Функционые нарушения ЖКТ	10,5%	-	-	-	20,0%	-	-	-
	10	-	-	-	18	-	-	-
Аллергические заболевания	31,6%	1,1%	1,0%	1,1%	31,1%	-	-	-
	30	1	1	1	28	-	-	-
Сочетанная патология	15,8%	-	-	1,1%	21,2%	-	1,1%	-
	15	-	-	1	19	-	1	-
Всего	92,6%	1,1%	2,0%	4,3%	98,9% *	-	1,1%	-
	88	1	2	4	89	0	1	0

Примечание: *p<0,05- статическая значимость различия показателей(по критериюχ^2) групп с предварительной подготовкой и без.

Как видно из таблицы 7,4% детей страдающих пищевой и лекарственной аллергией, отмечалось обострение аллергического фарингита и ринита, и 1 больной с сочетанной патологией (хронический тонзиллит и респираторный аллергоз). У этих детей была отягощенная наследственность (мать и отец страдали аллергией). Проведенная предварительная подготовка этой группе детей была эффективна и только один больной дал аллергическую сыпь.

Сравнительная характеристика показала, что поствакцинальные реакции наблюдались больше на селе, чем в городе (7,4% против 4,0%) (рис.12).

Таким образом, нами отмечено, что поствакцинальные реакции встречалисьчаще у часто болеющих детей села, чем города на введение паентавалентной вакцины, чем на АКДС, АДС ($p<0,001$) и краснушно-коревую вакцину, что связано с наличием тяжелого контингента детей. Группе детей, которым была проведена предварительная подготовка выявила положительную динамику: отмечалось меньше количество токсических, специфических реакций, обострение основных и присоединение интеркуррентных заболеваний. У детей, у которых были реакции и обострение хронической патологии, выявлен неблагоприятный преморбидный фон,отягощенный анте-интра и постнатальный анамнез и неудовлетворительные материально-бытовые условия.

Глава 7. Особенности формирования специфического иммунитета у часто болеющих детей на гепатитную, краснушно-коревую и дифтерийную вакцины

7.1. Динамика антител анти HBsAgy практически здоровых детей, вакцинированных пентавалентной вакциной.

Нам представляется актуальным изучение антителанти HBsAg у 150 практически здоровых детей, получивших полный курс вакцинации пентавалентной вакцины, в возрасте 2-3-4 месяца. Наличие анти HBsAg (положительный результат анализа) свидетельствуют о наличии поствакцинального иммунитета. По данным ВОЗ протективный уровень концентрации анти HBsAg составляет 10мМЕ/мл (таблица 7.1.).

Таблица 7.1.- Определениеспецифических антител к анти HBsAgy практически здоровых детей от полученной дозы вакцинации пентавалентной вакцины

Доза вакцинации	Количество детей n	Количество антител в % у практически здоровых детей			
		негатив ≤ 10 мМЕ/мл		позитив ≥10 мМЕ/мл	
		абс	%	абс	%
I	150	92	61,3±3,9	58	38,7±3,9
II	150	45	30,0±3,7***	105	70,0±3,7***
III	150	9	6,0±1,9***	141	94,0±1,9***

Примечание: ***p<0,001статистически значима различий показателей I вакцинации со II и III вакцинацией (по критерию χ^2)

После полного курса вакцинации пентавалентной вакциной через 6 месяцев сероконверсия зарегистрирована у 141 (94,0%) из 150 практически здоровых детей, что, несомненно, говорит о высокой иммуногенности данной вакцины. Итак, вакцинация против гепатита «В» эффективна и привитые практически здоровые дети отвечают на вакцинацию формированием напряженности поствакцинального иммунитета.

Нами проведен анализ противогепатитных антител в различные сроки после вакцинации пентавалентной вакциной у практически здоровых детей (таблица 7.2.)

Таблица 7.2.- Определение антител к анти HBsAgy практически здоровых детей в различные сроки после вакцинации пентавалентной вакциной.

Сроки после вакцинации(месяцы)	Число детей n=87	% количество антителу практически здоровых детей			
		негатив≤ 10 мМЕ/мл		позитив≥ 10 мМЕ/мл	
		n	%	n	%
24месяца	47	4	8,0±3,9	43	92,0±3,9
5 лет	40	6	15,0±5,6	34	85,0±5,2

Примечание: ***p<0,001 статистически значима различий показателей (по критерию χ^2)

Исследования, проведенные на наличие HBsAg через24 месяца имеет тенденцию к снижению позитивных(от 94,0% до 92,0; p>0,05).Через 5 лет снижаются – до 85,0% (p>0,05), а негативные повысились до 15,0%.

Таким образом, вышеприведенные данные показывают, что у практически здоровых детейпо истечению времени снижается иммунитет к вирусному гепатиту «В». Недостаточно изученным остается организация борьбы с вирусным гепатитом «В» у часто болеющих детей.

7.2. Результаты изучения поствакционального иммунитета против вирусного гепатита «В» у ЧБД привитых пентавалентной вакциной.

Проведено серологическое обследование 180 ЧБД, 84 мальчиков (46,7%) и 96 девочек (53,3%); изучен анализ уровня формирования поствакцинального иммунитета против вирусного гепатита «В» в зависимости от полученной дозы вакцинации пентавалентной вакциной (таблица 7.3.).По результатам исследования после первой прививки уровень анти- HBs в защитных титрах определялись у 13 из 57 ЧБД (18,5%). Негативными к вирусу гепатита «В» после первой вакцинации остались 57 (81,5%) детей, по сравнению со здоровыми детьми все показатели ниже (p<0,01).

Таблица 7.3.- Определение антител к анти HBsAgy ЧБД от полученной дозы вакцинации пентавалентной вакцины

Вакцинация пентавалентной вакциной n=180	негатив≤ 10 мМЕ/мл		позитив≥ 10 мМЕ/мл	
	Абс	%	Абс	%
I –70	57	81,4±4,6 $p_{2<}$0,01	13	18,6±4,6 $p_{2<}$0,01
II – 60	24	40,0±6,3	36	60,0±6,3**
III – 50	7	14,0±4,9	43	86,0±4,9***

Примечание:p<0,01;***p<0,001-статистически значима различий показателей Івакцинации со II и I с III вакцинацией; p_2< 0,01-сравнение ЧБД со здоровыми (по критерию χ^2).**

Протективный уровень антител у ЧБД после II-ой вакцинации статистически значимо превышал таковой у детей с I-ой дозой вакцинации и составлял (60,0% против 18,6 %, соответственно, p<0,001), а после III дозы– 86,0% против 18,6% (p<0,01). Негативные статистически значимо уменьши-лись после второй вакцинации (81,4% против 40,0%), и после третьей 81,4% против 14,0%. После законченного курса иммунизации 7 детей не ответили выработкой специфических антител (14,0% против 6,0%; p>0,05). При изучении анамнеза было выяснено, что эти дети родились от матерей, имеющих несколько факторов риска, с плохим уходом, и бытовыми условиями. И даже после третьей вакцинации остались не защищеннымиот HBV- инфекции.

Таким образом, доказано, что у ЧБД каждая последующая вакцинация способствовала более напряжённому формированию специфического иммунитета против вирусного гепатита «В» и впрямую зависела от кратности вакцинации.

Нами проведен сравнительный анализ уровня специфических антителчасто болеющих и здоровых детей против ВГВ в различные сроки после вакцинации (таблица 7.4.).

Таблица 7.4.- Определение антител к анти HBsAg у ЧБД в различные сроки после вакцинации.

Сроки после прививки (месяцы)	**Число детей n=87**	**% количество антителучасто болеющихдетей**				**p**
		негатив≤ 10 мМЕ/мл		**позитив≥ 10 мМЕ/мл**		
		n	**%**	**n**	**%**	
24 месяца	47	8	16,0±5,3	39	84,0±5,3	>0,05
через 5 лет	40	8	20,0±6,3	32	80,0±6,3	>0,05

Примечание: *p_1>0,05статистический показатель различий показателей между ЧБД и здоровыми детьми (по критерию χ^2).

Со временем уровень специфических антител имел тенденцию к снижению в группе ЧБД. Число детей с позитивным уровнем специфических антител к 24 месяцам уменьшилось (с 86,0% до 84,0%), а к 5 годам уменьшилось до 80,0%.Негативный уровень повысился от 16,0% до 20,0% (p>0,05).

Нами проведено определение уровня концентрации специфических антител к вирусному гепатиту «В» у 87привитых практически здоровых детей и 87ЧБД (таблица 7.5.).

Таблица 7.5. - Сравнительная оценка уровня концентрациииспецифических антител к гепатиту «В» у привитых практически здоровых и ЧБД

Уровни концентрации	**<10-90 МЕ**	**100-200 МЕ**	**300-400 МЕ**	**500-1000МЕ**
практически здоровые дети n=87	11,4±3,4 (10)	23,2±4,5*** (20)	45,9±5,3* (40)	19,5±4,2* (17)
часто болеющие дети n=87	17,3±4,0 (15)	51,7±5,3*** (45)	25,3±4,6 (22)	5,7±2,4 (5)

Примечание: *p<0,05;p-<0,01; p<0,001 статистический показатель различий показателей между ЧБД и здоровыми детьми (по критерию χ^2)**

Как видно, из таблицы практически здоровые дети вырабатали высокий уровень концетрации специфических антител к вирусному гепатиту «В» (p<0,01), а у ЧБД показатели были низкие (от <10 до 200 МЕ; p<0,05). Исследования показали, что вакцинация часто болеющих детей сопровождались формированием менее напряженного иммунитета против гепатита «В», чем у практически здоровых детей. Изучение иммунологической эффективности вакцинопрофилактики против гепатита «В» выявило значительную разницу уровня поствакциональной сероконверсии у практически здоровых детей и ЧБД.

Нами проведен сравнительный анализ концентрации анти HBsAg у ЧБД с различными соматическими заболеваниями в городе и селе без предварительной подготовки (таблица 7.6.).

Таблица 7.6.- Показатели специфических антител к анти HBsAgy ЧБД с различными соматическими заболеваниями города и села через 6 месяцев

Соматические заболевания	**% количество анти HBsAg у часто болеющих детей**				p1
	город n=80		**село n=86**		
	негатив ≤ 10 мМЕ/мл	**позитив ≥ 10 мМЕ/мл**	**негатив ≤ 10 мМЕ/мл**	**позитив ≥ 10 мМЕ/мл**	
Бронхит	30,0±5,1 p_2<0,001	70,0±5,1 p_2<0,01	31,4±5,0 p_2<0,001	68,6±5,0 p_2<0,001	>0,05
Пневмония	31,2±5,2 p_2<0,001	68,8±5,2 p_2<0,001	31,4±5,0 p_2<0,001	68,6±5,0 p_2<0,001	>0,05
Функционые нарушения ЖКТ	28,7±5,1 p_2<0,01	71,3±5,0 p_2<0,01	31,4±5,0 p_2<0,001	68,6±5,0 p_2<0,001	>0,05
Аллергические заболевания	21,2±4,6 p_2<0,05	78,8±4,5 p_2<0,01	26,7±4,8 p_2<0,01	73,2±4,8 p_2<0,01	>0,05
Сочетанные (бронхит+ЖКТ)	26,2±4,9 p_2<0,01	73,8±4,9 p_2<0,01	38,4±5,2 p_2<0,001	61,6±5,2 p_2<0,001	>0,05
Контрольная группа.	8,6±3,3	91,4±3,3	8,6±3,3	91,4±3,3	-

Примечание:p_1-статистическая значимость различий показателями городскими и сельскими детьми;p_2-статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по критерию χ^2)

Все ЧБД, страдающие частыми простудными и соматическими заболеваниями по всем нозологическим формам выработали иммунитет к вирусному гепатиту «В» как в городе, так и на селе, но результаты статистически незначимы, однако отмечается статистическая значимость различий показателей с контрольной группой (p<0,001). Следует отметить более высокий процент негативных антител у детей села, что связано с поздним обращением за медицинской помощью, более тяжелым контингентом детей.Снижение числа детей с позитивными и повышение числа детей с негативными является прямым признаком, свидетельствующим о снижении иммунитета и о тяжести заболевания у ЧБД села**.**

Представляет интерес определение противогепатитных антител с различными соматическими заболеваниями детей проживающих в городе без и после предварительной подготовки (таблица 7.8.).

Таблица 7.8.- Сравнительный анализ специфических антител с различными соматическими заболеваниями у ЧБД города без ипосле предварительной подготовки

Соматические заболевания	**Город n=80 без предварительной подготовки**		**Город n=80 после предварительной подготовки**	
	негатив ≤ 10 мМЕ/мл	**позитив ≥ 10 мМЕ/мл**	**негатив ≤ 10 мМЕ/мл**	**позитив ≥ 10 мМЕ/мл**
	%	**%**	**%**	**%**
Бронхит	30,0±5,1	70,0±5,1	12,5±3,7*	87,5±3,7**
Пневмония	31,2±5,2	68,8±5,2	16,2±4,1*	83,7±4,1*
Функционые нарушения ЖКТ	28,7±5,1	71,3±5,0	11,2±3,5*	88,7±3,5**
Аллергические заболевания	21,2±4,6	78,8±4,5	12,5±3,7**	87,5±3,7
Сочетанные (бронхит+ЖКТ)	26,2±4,9	73,8±4,9	16,2±4,1	83,7±4,1
Контрольная группа.	8,6±3,3	91,4±3,3	8,6±3,3	91,4±3,3

Примечание:*p<0,05; **p<.0,01статистическая значимость различий показателями города без и после предварительной подготовки (по критерию χ^2)

Определение титров противогепатитных антител с различными соматическими заболеваниями детей проживающих в сельской местности без и после предварительной подготовки (таблица 7.9.).

Таблица7.9.- Сравнительный анализ противогепатитных антител с различными соматическими заболеваниями у ЧБД села без и после предварительной подготовки

Соматические заболевания	селоn=86 без предварительной подготовки		селоn=79 после предварительной подготовки	
	негатив ≤ 10 мМЕ/мл	позитив ≥ 10 мМЕ/мл	негатив ≤ 10 мМЕ/мл	позитив ≥ 10 мМЕ/мл
	%	%	%	%
Бронхит	31,4±5,0	68,6±5,0	15,2±4,0**	84,8±4,0**
Пневмония	31,4±5,0	68,6±5,0	19,0±4,4	81,0±4,4*
Функционые нарушения ЖКТ	31,4±5,0	68,6±5,0	16,5±4,2*	83,5±4,2*
Аллергические заболевания	26,7±4,8	73,2±4,8	13,9±3,9*	86,1±3,9*
Сочетанные (бронхит+ЖКТ)	38,4±5,2	61,6±5,2	17,7±4,3**	82,3±4,3**
Контрольная гр.	8,6±3,3	91,4±3,3	8,6±3,3	91,4±3,3

Примечание:*p<0,05; **p<.0,01статистическая значимость различий показателями села без и после предварительной подготовки(по критерию χ^2)

Проведенный сравнительный анализ результатов обследования детей города и села, которымбыла проведенапредварительная подготовка выявил повышение сероконверсии позитивных антител (p<0,01) и снижение количества негативных (p<0,05) по сравнению с детьми без предварительной подготовки, а по сравнению с контрольной группой они оставались низкими.

7.3. Формирование специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи у практически здоровых детей разных возрастных групп города и села.

С целью изучения состояния уровня специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи были выполнены серологические исследования среди 150 практически здоровых детей, проживающих как в городе, так и в сельской местности. Возраст детей составлял от 1 года до 16 лет. Мальчиков в данном исследовании было 94 (62,6%), а девочек - 56 (37,4%). Все дети были распределены на следующие возрастные группы: I группу составили 50 (33,3%) детей, возраст которых составлял от 1 до 3 лет - 50(33,3%), II группу составили

50 (33,3%) детей в возрасте от 4 до 7 лет, и в III группу вошли еще 50 (33,3%) детей в возрасте от 8 до 16 лет.

Для исследования были использованы рекомендованные ВОЗ-ом тест – системы ИФА IgG–антител к кори и IgG-антител к краснухи. Интерпритация результатов осуществлялась по окончательному значению оптической плотности: <0,1-0,2- IgGантитела-негатив; >0,2- позитив.

Полученные данные рядом авторов [110,243] показали, что до вакцинации во всех возрастных группах практически зоровых детей снижен иммунитет, в связи, с чем от 1 до 3 лет и в 6-8 лет соответственно календарю профилактических прививок проводится вакцинация и ревакцинация против кори и краснухи.

Мы исследовали состояние возникающего специфического иммунитета против кори в зависимости от возраста ребенка и места его проживания (рисунок 7.1).

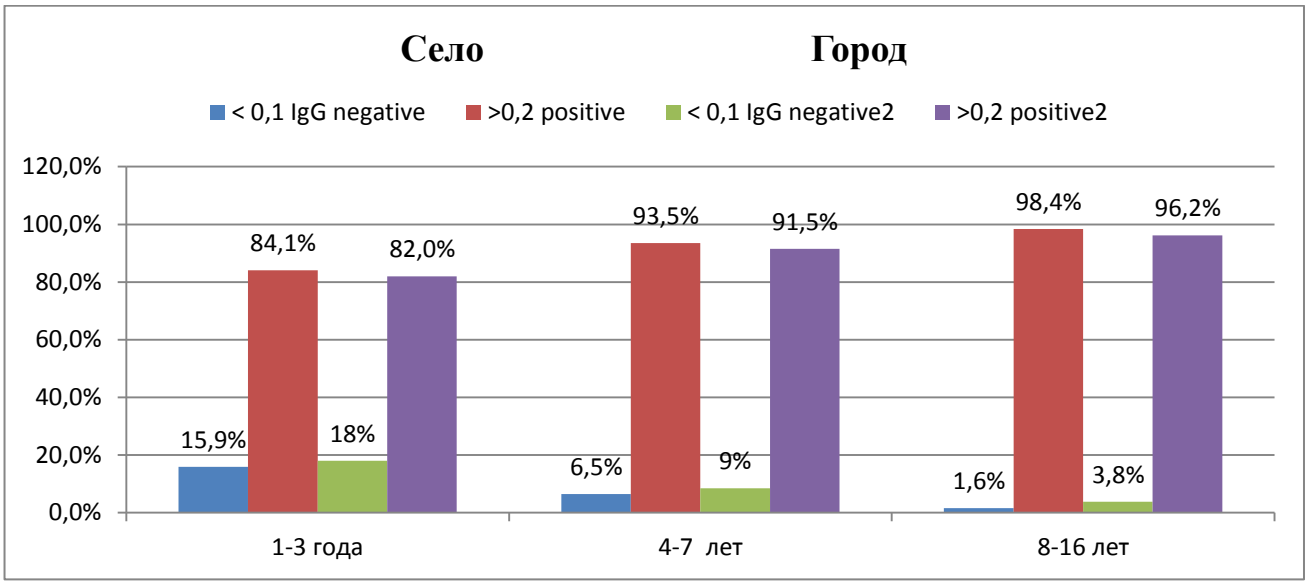

Рисунок 7.1.- Иммунитет практически здоровых детей к вирусу кори по возрастам города и села

У детей всех возрастных категорий уровень титра специфических положительных антител к вирусу кори оказался высоким. При этом наиболее низкий уровень антител наблюдался в группе детей 1-3 лет - 84,1% случаев, тогда как среди детей 2 и 3 групп данный показатель составил 93,5% и 98,4% случаев. Это было обусловлено слабым уровнем развития иммунной системы у детей

раннего возраста [110]. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении групп детей из сельской местности и проживающих в городе (p>0,05) (рис.12).

Также мы исследовали состояние иммунной защиты против вируса кори у практически здоровых детей, проживающих как в городе, так и в сельской местности (рисунок 7.2).

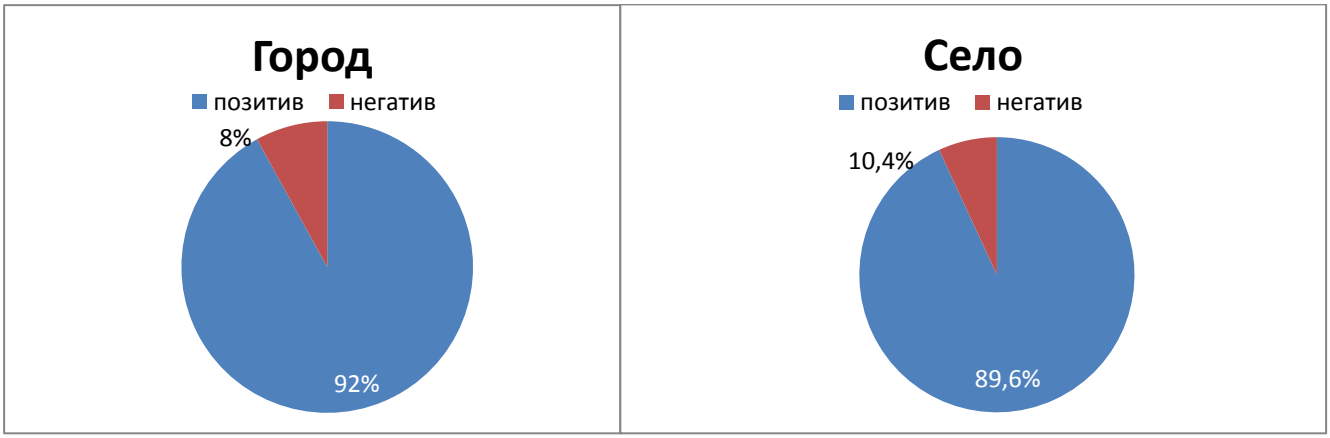

Рисунок 7.2.- Иммунитет практически здоровых детей к вирусу кори по регионам

Было выявлено, что состояние иммунной защиты против вируса кори у данных детей было высоким, при этом среди детей, проживающих в городе он оказался выше, чем проживающих в сельской местности (92,0% и 89,6%, соответственно). Это может быть обусловлено неблагоприятными материально-бытовыми условиями, социальным фактором, большой рождаемость детей в семьях на селе, а также недостаточным уходом за детьми.

Уровень антител IgG к вирусу краснухи изучался также с учетом возраста ребенка (рисунок 7.3).

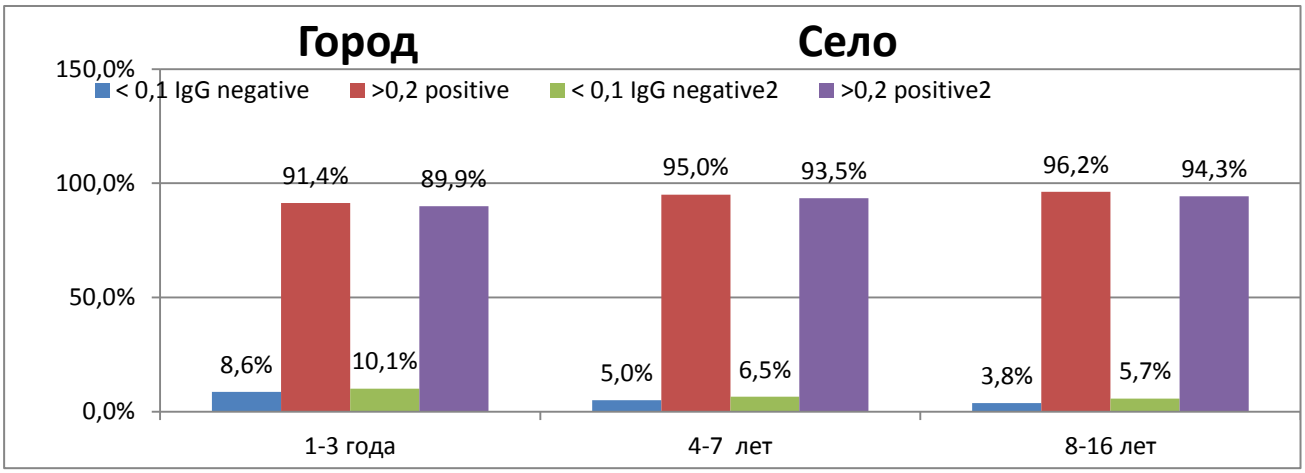

Рисунок 7.3.- Иммунитет практически здоровых детей к вирусу краснухи в разных возрастных группах

Было установлено, что данные показатели оказались высокими среди всех детей независимо от возраста и места проживания, что указывает на наличие в данной группе детей (здоровые) специфического иммунитета, что говорит о хороших результатах проводимой в 2009 году иммунизации против кори и краснухи среди детей в возрасте от 1 до 16 лет.

На риснуке 7.4 приведены результаты исследования уровня IgG к вирусу краснухи среди практически здоровых детей в зависимости от места их проживания (рисунок 7.4.).

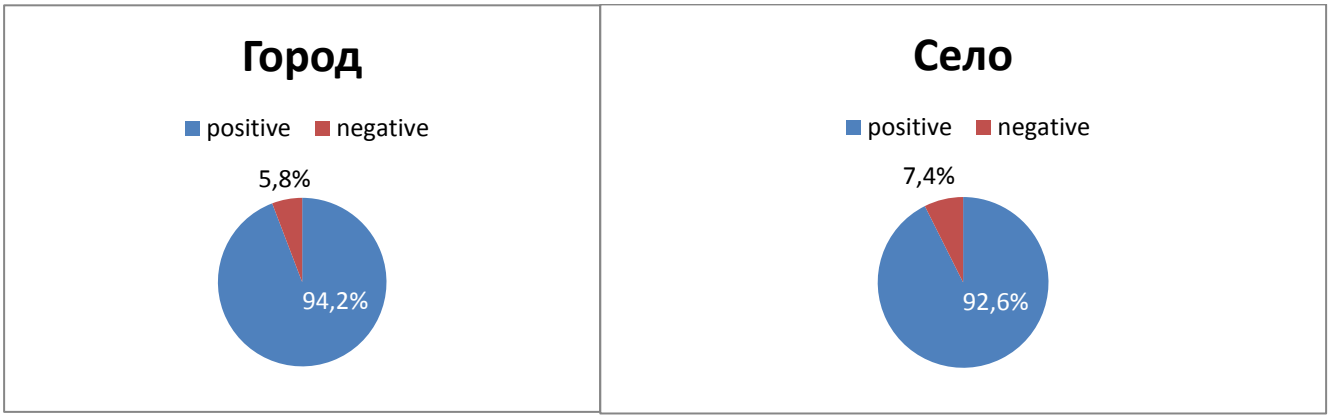

Рисунок 7.4.- Иммунитет практически здоровых детей к краснухе по регионам

Было установлено, что состояние специфического иммунитета к вирусу краснухи находилось на высоком уровне, как среди городских, так и среди сельских детей. Это обусловлено тем, что в Республике Таджикистан регулярно, начиная с 2000 года, проводится вакцинация и ревакцинация детей против кори; а в 2004 году также проводилась дополнительная медицинская иммунизация (ДМИ) детей против кори, а в 2009 году – против краснухи и кори из-за возникших эпидемий данных заболеваний. На сегодняшний день крупномасштабная вспышка указанных патологий маловероятна, но при этом сохраняется риск инфицирования среди невакцинированных детей. С целью поддержания иммунитета среди жителей страны к вирусу кори и краснухи на высоком уровне в дальнейшем рекомендуется проведение иммунизации двумя

дозами противокоревой и противокраснушной вакцины, что позволит эффективно реализовать проводимую в нашей стране программу «Вакцинопрофилактика».

7.4. Сравнительный анализ формирования специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи у часто болеющих детей разных возрастных группах города и села.

С целью изучения состояния специфического иммунитета против кори и краснухи были исследованы 205 городских и сельских детей с частыми случаями заболевания в возрасте от 1 года до 16 лет, которые были разделены на три возрастные группы: I группа детей - от 1 до 3 лет ; II группа детей - от 4 до 7 лет; III группа детей - от 8 до 16 лет). Также была исследована контрольная группа, в которую были включены 50 практически здоровых детей.

Мы исследовали уровень антител IgG против коревой инфекции с учетом возраста детей (таблица 7.10).

Таблица 7.10.- Частота встречаемости специфических антител класса IgG к вирусу кори у ЧБД города в зависимости от возраста (в %)

	Возраст (в годах)			
Специфические антитела	**1-3 n=78**	**4-7 n=65**	**8-16 n=62**	**p**
Позитив>0,2	72,5±5,0	78,3±5,1	82,4±4,8	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	84,1±4,1 *p_1<0,05*	93,5±3,0 *p_1<0,01*	98,4±1,6 *p_1<0,01*	-
Негатив<0,1	27,5±5,0	21,7±5,1	17,6±4,8	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	15,9±4,1 *p_1<0,05*	6,5±3,0 *p_1<0,01*	1,6±1,6 *p<0,01*	-

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению с таковыми контрольной группы; p_2- статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению вторая возрастная группа с таковой первой;p_3-статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению третьей возрастной группы с таковой первой(по критерию χ^2).

Позитивный уровень специфических антител к вирусу кори у ЧБД города во всех возрастных группах по сравнению с контрольной группой высокий, а негативные ниже (p<0,01).

Показатели частота наблюдений положительных результатов исследования уровня IgG к вирусу кори среди сельских детей отражены в таблице 7.11.

Таблица 7.11. - Частота встречаемости специфических антител класса IgG к вирусу кори у ЧБД села в зависимости от возраста (в %)

	Возраст (в годах)			
Специфические антител	**1-3 n=78**	**4-7 n=65**	**8-16 n=62**	**p**
Позитив >0,2	70,0±5,3	73,2±5,4	80,0±5,1	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	82,0±4,3 *p_1<0,05*	91,5±3,4 *p_1<0,01*	96,2±2,4 *p_1<0,01*	-
Негатив<0,1	30,0±5,3	26,8±5,4	20,0±5,1	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	18,0±4,3 *p_1<0,01*	8,5±3,4 *p_1<0,01*	3,8±2,4 *p<0,01*	-

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению с таковыми контрольной группы; p_2- статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению вторая возрастная группа с таковой первой; p_3- статистическая значимость различия показателей с титром антител по сравнению третьей возрастной группы с таковой первой (по критерию χ^2).

Было выявлено, что уровень иммунитета к вирусу кори среди сельских детей оказался несколько ниже (70,0% наблюдений), чем среди городских детей (72,5% наблюдений; p>0,05).

Показатели уровня иммунной ситемы среди ЧБД против вирусу краснухи отражены в таблицах 7.12. и 7.13.

Таблица 7.12.- Частота встречаемости специфических антител класса IgG к вирусу краснухи у ЧБД города в зависимости от возраста (в%)

Специфические антитела	**Возраст (в годах)**			
	1-3 n=78	**4-7 n=65**	**8-16 n=62**	**p**
Позитив >0,2	74,4±4,9	80,1±4,9	83,3±4,7	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	91,4±3,2 *p_1<0,01*	95,0±2,7 *p_1<0,01*	96,2±2,4 *p_1<0,01*	-
Негатив<0,1	25,6±4,9	19,9±4,9	16,7±4,7	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	8,6±3,2 *p_1<0,01*	5,0±2,7 *p_1<0,001*	3,8±2,4 *p<0,001*	-

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению с таковыми контрольной группы; p_2- статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению второй возрастной группы с таковой первой; p_3- статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению третьей возрастной группы с таковой первой (по критерию χ^2).

Было установлено, что частота обнаружения антител IgG к вирусу краснухи среди городских детей была значительно высокой (p<0,01), что свидетельствует об успешности иммунизации. У данных детей имелись патологии с лёгкой и средней степенью тяжести, при этом доля отрицательных результатов чаще было высокой среди детей с тяжёлыми заболеваниями, и при сопоставлении с таковыми результатами в контрольной группе данные различия оказались статистически значимыми (p<0,001). Часто болеющие дети с негативными антител могут заболеть корью или краснухой, поэтому они должны быть взяты под строгий клинико-серологический контроль и необходимо им проведение дополнительной медицинской иммунизации.

Таблица 7.13. - Частота встречаемости специфических антител класса IgG к вирусу краснухи у ЧБД села в зависимости от возраста (в%)

Специфические антитела	**Возраст (в годах)**			
	1-3 n=78	**4-7 n=65**	**8-16 n=62**	**p**
Позитив >0,2	71,0±5,1	75,1±5,3	81,1±4,9	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	89,9±3,4 *p_1<0,01*	93,5±3,0 *p_1<0,01*	94,3±2,9 *p_1<0,01*	-
Негатив<0,1	29,0±5,1	24,9±5,3	18,9±4,9	p_2>0,05 p_3>0,05
Контрольная группа	10,1±3,4 *p_1<0,001*	6,5±3,0 *p_1<0,001*	5,7±2,5 *p<0,01*	-

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению с таковыми контрольной группы; p_2- статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению второй возрастной группы с таковой первой; p_3- статистическая значимость различия показателей специфических антител по сравнению третьей возрастной группы с таковой первой (по критерию χ^2).

Показатели специфических антител на селе были ниже, чем в городе, но они статистически не значимы (p>0,05) и это, по-видимому, связано с тем, что заболевания у ЧБД на селе протекает тяжелее, в связи с поздней обращаемостью, неблагоприятными социально-экономическими условиями и фоновыми состояниями.

В 2004 и 2007 году в Республике Таджикистан отмечалась вспышка кори и краснухи, поэтому всем детям о 1 до 16 лет в 2009 году была проведена

дополнительная вакцинация краснушно-коревой вакциной, поэтому процент специфических антител в возрасте 8-16 лет высокий.

В связи с тем, что в группе ЧБД из-за частых заболеваний не проводились профилактические прививки в декретированные сроки, разработаны мероприятия предварительной подготовки к вакцинации. Под нашим наблюдением находились 84 часто болеющих детей из города и 80 из села с различными соматическими заболеваниями, которым определялся иммунитет без и после предварительной подготовки к вакцинации.

Это были больные с бронхолёгочной патологией, функциональным поражением ЖКТ, аллергией (респираторный аллергоз), что,несомненно, способствовало снижению выработки антител. Поэтому нами было проведено серологическое обследование детей по нозологии без и после предварительной подготовки (таблицы 7.14. и 7.15).

Таблица 7.14.- Частота выявленных специфических антител (негатив) к вирусам(позитив) к вирусам кори и краснухи у ЧБД с различнымисоматическими формамибез и после предварительной подготовки

Заболевания	позитив- без предварительной подготовки				позитив- после предварительной подготовки			
	Город n=84		Село n=80		Город n=86		Село n=82	
	Корь	Крас.	Корь	Крас.	Корь	Крас.	Корь	Крас.
Бронхиты	71,3±4,9 $p_2<0,001$	73,6±4,8 $p_2<0,001$	68,3±5,3 $p_2<0,001$	72,8±4,9 $p_2<0,001$	94,8±2,4 $p_1<0,001$	94,3±2,5 $p_1<0,001$	91,8±3,0 $p_1<0,01$	93,9±2,6 $p_1<0,01$
Пневмонии	66,8±5,1 $p_2<0,001$	66,4±5,1 $p_2<0,001$	60,4±5,4 $p_2<0,001$	64,8±5,3 $p_2<0,001$	86,3±3,7 $p_1<0,01$	90,3±3,2 $p_1<0,001$	85,8±3,8 $p_1<0,01$	90,0±3,3 $p_1<0,001$
Функционые нарушения ЖКТ	72,1±4,9 $p_2<0,001$	73,5±4,8 $p_2<0,001$	68,0±5,2 $p_2<0,001$	72,0±5,0 $p_2<0,001$	94,3±2,6 $p_1<0,001$	94,5±2,4 $p_1<0,001$	93,8±2,6 $p_1<0,05$	92,3±2,9 $p_1<0,01$
Аллергические заболевание	66,0±5,1 $p_2<0,001$	69,0±5,0 $p_2<0,001$	63,9±5,3 $p_2<0,001$	68,0±5,2 $p_2<0,001$	88,8±3,4 $p_1<0,01$	89,7±3,2 $p_1<0,01$	91,6±3,1 $p_1<0,001$	89,4±3,4 $p_1<0,01$
Сочетанная патология	67,0±5,1 $p_2<0,001$	68,2±5,1 $p_2<0,001$	60,1±5,4 $p_2<0,001$	67,7±5,2 $p_2<0,001$	87,9±3,5 $p_1<0,01$	89,7±3,2 $p_1<0,01$	85,8±3,8 $p_1<0,01$	83,2±4,1 $p_1<0,05$
Контрольная группа	97,5±1,8	98,8±1,7	96,2±2,2	97,2±2,0	-	-	-	-

Примечание: -p_1-статистическаязначимость различия между показателями без и после предварительной подготовки.

p_2-статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по критерию χ^2).

Как видно из таблицы №54 специфический иммунитет у ЧБД при всехсоматическихзаболеваниях по сравнению с контрольной группой снижен, особенно у детей с пневмонией (66,8%); сочетанной патологией (67,0%), аллергическими заболеваниями (66,0%). Иммунный ответ по данным позитивных показателей к вирусу кори и к вирусу краснухи в пределах защитного (>10МЕ), но они нижена селе, чем в городе($p>0,05$).

Таблица 7.15.- Частотавыявленных специфических антител (негатив) к вирусам кори и краснухи у ЧБД с различными соматическими формами без и после предварительной подготовки

Заболевания	негатив- без предворительной подготовки				негатив- после предварительной подгоовки			
	Город n=84		Село n=80		Город n=86		Село n=82	
	Корь	Крас.	Корь	Крас.	Корь	Крас.	Корь	Крас.
Бронхиты	28,7±4,9 $p_2<0,001$	26,4±4,8 $p_2<0,001$	31,7±5,2 $p_2<0,001$	27,2±4,9 $p_2<0,001$	5,2±2,4 $p_1<0,001$	8,7±3,0 $p_1<0,01$	8,2±3,0 $p_1<0,001$	6,1±2,9 $p_1<0,01$
Пневмонии	33,2±5,1 $p_2<0,001$	33,6±5,1 $p_2<0,001$	39,6±5,5 $p_2<0,001$	35,2±5,3 $p_2<0,001$	13,0±3,7 $p_1<0,01$	10,3±3,2 $p_1<0,01$	14,2±3,8 $p_1<0,001$	10,0±3,3 $p_1<0,001$
Функционые нарушения ЖКТ	27,9±4,9 $p_2<0,001$	26,5±4,8 $p_2<0,001$	32,0±5,2 $p_2<0,001$	28,0±5,0 $p_2<0,001$	5,7±2,5 $p_1<0,001$	5,5±2,1 $p_1<0,001$	6,2±4,6 $p_1<0,01$	7,7±2,5 $p_1<0,001$
Аллергические заболевание	34,1±5,2 $p_2<0,001$	30,0±5,0 $p_2<0,001$	36,1±5,4 $p_2<0,001$	32,0±5,2 $p_2<0,001$	11,2±3,4 $p_1<0,001$	10,3±3,3 $p_1<0,001$	8,4±3,1 $p_1<0,001$	10,6±3,4 $p_1<0,01$
Сочетанная патология	33,0±5,1 $p_2<0,001$	27,2±4,8 $p_2<0,001$	39,2±5,4 $p_2<0,001$	32,3±5,2 $p_2<0,001$	12,1±3,5 $p_1<0,001$	10,3±3,3 $p_1<0,05$	13,5±3,8 $p_1<0,01$	10,8±3,4 $p_1<0,01$
Контрольная группа	2,5±1,7	1,2±1,2	3,8±2,1	2,8±1,8	-	-	-	-

Примечание: -p_1-статистическаязначимость различия между показателями без и после предварительной подготовки.

p_2-статистическая значимость различий показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по критерию χ^2).

Это подтверждается высокими негативными данными, как в городе, так и в сельской местности (p<0,001).

В группе детей, которым была проведена предварительная подготовка у ЧБД как в городе, так и на селе иммунный ответ повысился к кори и краснухе по сравнению с группой которым не была проведена предварительная подготовка, что подтверждается статистически значимым повышением позитивных показателей (p<0,001) и снижением негативных(p<0,01), что говорит об эффективности предварительной подготовки.

Таким образом, ЧБД нуждаются в проведении предварительной подготовки к вакцинации, так как она эффективна и дает положительную динамику.

7.5.Формирование противодифтерийного поствакционального иммунитета у практически здоровых детей, вакцинированных пентивалентной, АКДС, АДС вакцинами.

После трехкратной вакцинации пентавалентной вакциной 50 практически здоровым детям, определяли формирование специфического противодифтерийного иммунитета через 6 месяцев, через 1 год и 5 лет.

Интерпретация результатов определяли по окончательному значению оптической плотности уровни защиты: базовая -0,01 до 0,1; полная защита- >0,1; долгосрочная защита ->1,0.

После трехкратной вакцинации пентавалентной вакцинации через 6 мес. высокий процент составляли полная (>0,1) (45.8%) и базовая защита (0,01 до 0,1) (31,0%), долгосрочная (>1,0), что указывает на формирование напряженного поствакцинального иммунитета.Через год статистически значимо снизилась полная защита (45,8%против 12,1%, p<0,001), и повысилось отсутствие защиты (2,6% против 55,7%, p<0,001), что указывает на выработку нестойкого иммунитета (рисунок 7.5.).

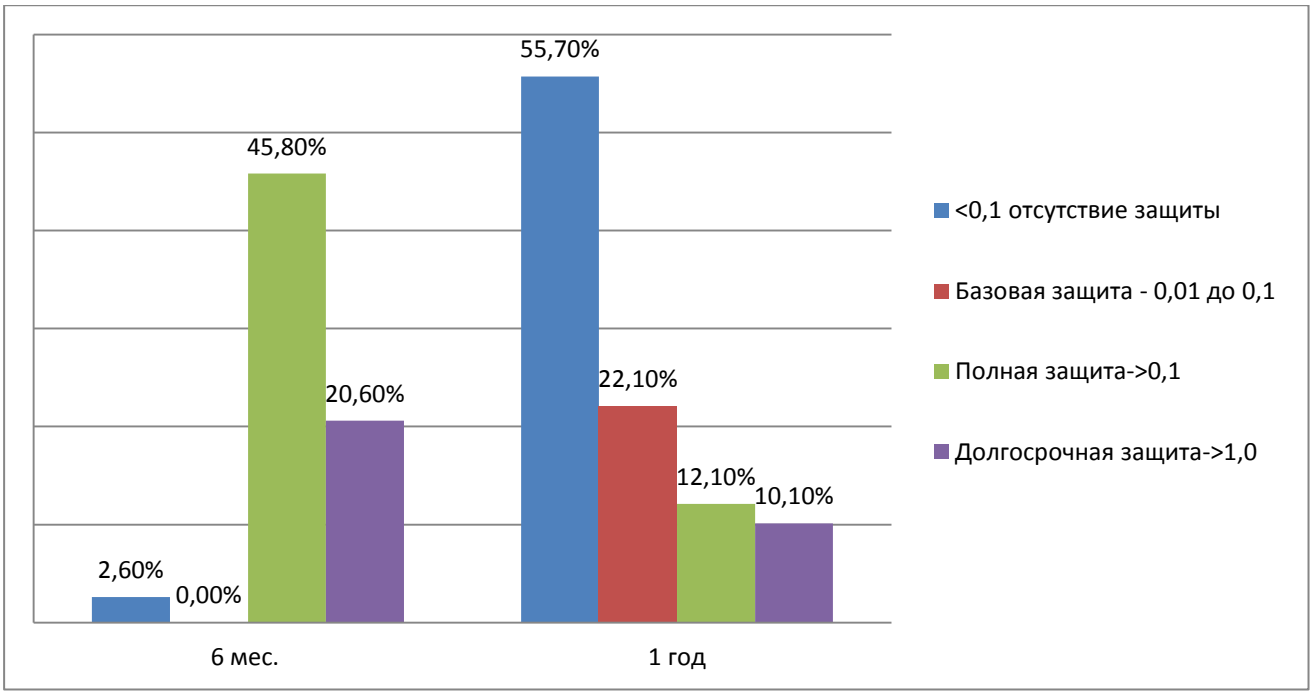

Рисунок 7.5.- Уровеньпротиводифтерийных антител у практически здоровых детей вакцинированных пентавалентной вакциной через 6 мес. и 1 год

Поэтому детям в 16-24 месяца проводилась по календарю ревакцинация АКДС (рисунок 7.6.).

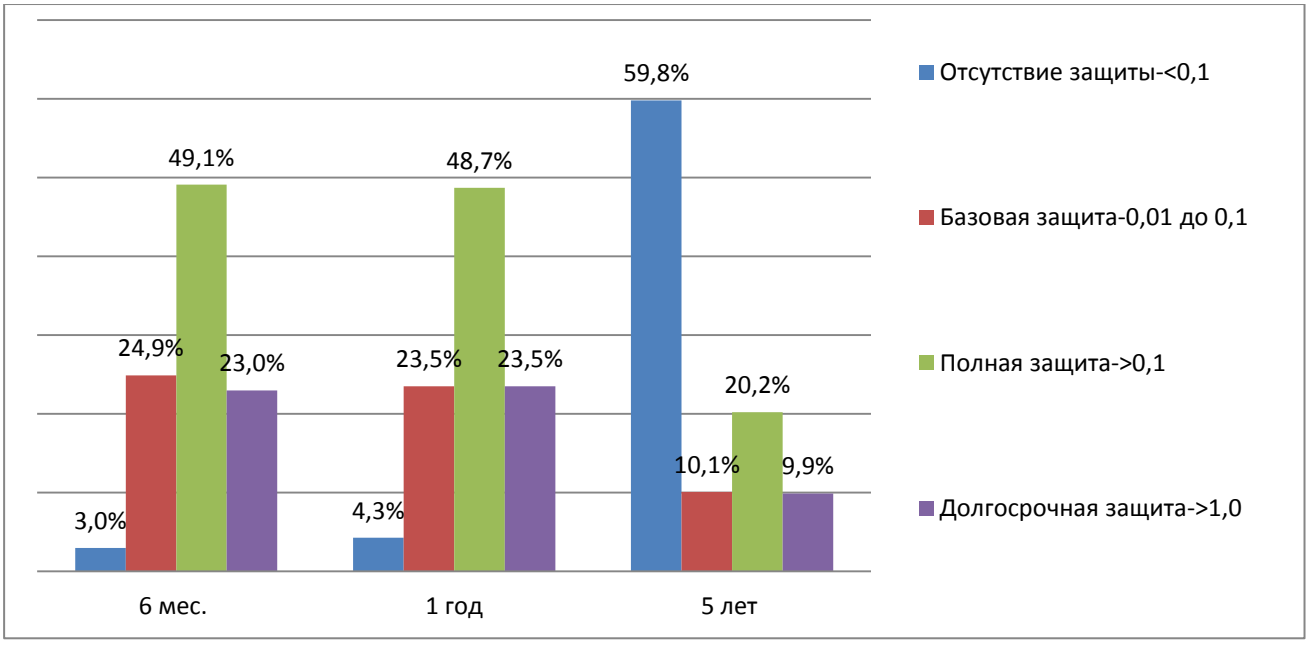

Рисунок 7.6.-Уровеньпротиводифтерийных антител у практически здоровых детей вакцинированных АКДС вакциной через 6 мес. и 1 год и 5 лет.

Отмечено, что после ревакцинации АКДС как через 6 месяцев, так один год отмечалось уменьшение отсутствие защиты (3,0% и 3,5%), и повышение базовой,

полной и долгосрочной защиты. Эти данные статистически значимы. До вакцинации в 6 лет отмечалось повышение отсутствие защиты и снижение всех остальных показателей (23,5% против 10,1%,48,7% против 20,2%; 23,5% против 9,9%; p<0,01).

В связи, с чем по календарю проводилась вторая ревакцинация АДС (рисунок 7.7.).

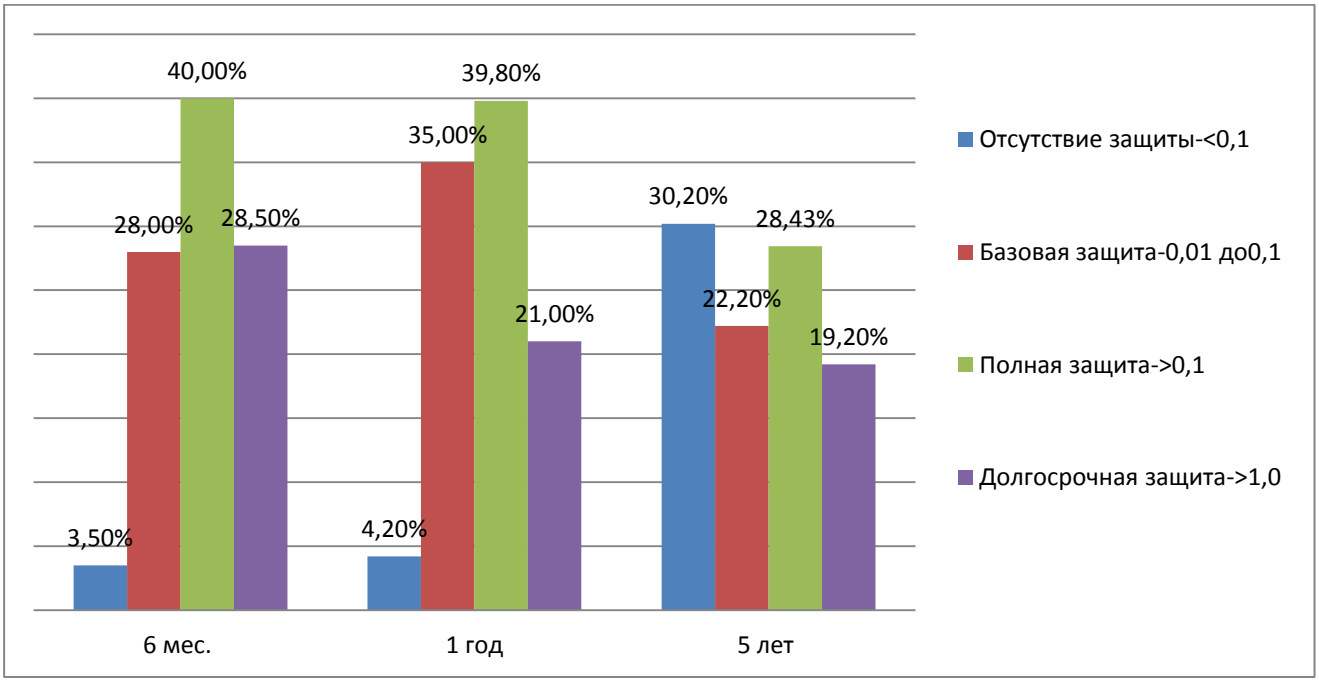

Рисунок 7.7.-Уровеньпротиводифтерийных антител у практически здоровых детей вакцинированных АДС вакциной через 6 месяцев, 1 год и 5 лет.

После чего иммунитет повысился. Однако через 5 лет, то есть в 10 лет отмечается тенденция к повышению негативного показателя – отсутствие защиты (30,2%), что указывает на возможность заболевания этих детей.

Таким образом, вакцинация пентавалентной вакциной и ревакцинация АКДС и АДС эффективны и привитые практически здоровые дети отвечают на них формированием напряженности поствакционального иммунитета. Полученные результаты не противоречат данным литературы [49,69,139].

7.6. Формирование противодифтерийных антител у часто болеющих детей, вакцинированных пентавалентной, АКДС и АДС вакциной.

Все часто болеющиедети (92) не были вакцинированы в декретированные сроки из-за частых заболеваний. Нозологическими единицами были заболевания лор-органов, бронхиты, пневмонии, функциональные нарушения ЖКТ и сочетанная патология. Им сопутствовали гипотрофии I и II степени -52 (26,0%), поражение ЦНС -93 (46,5%), анемии- 142 (71,0%), рахит и аномалии конституции у всех больных в разной степени выраженности (рисунок 7.8.).

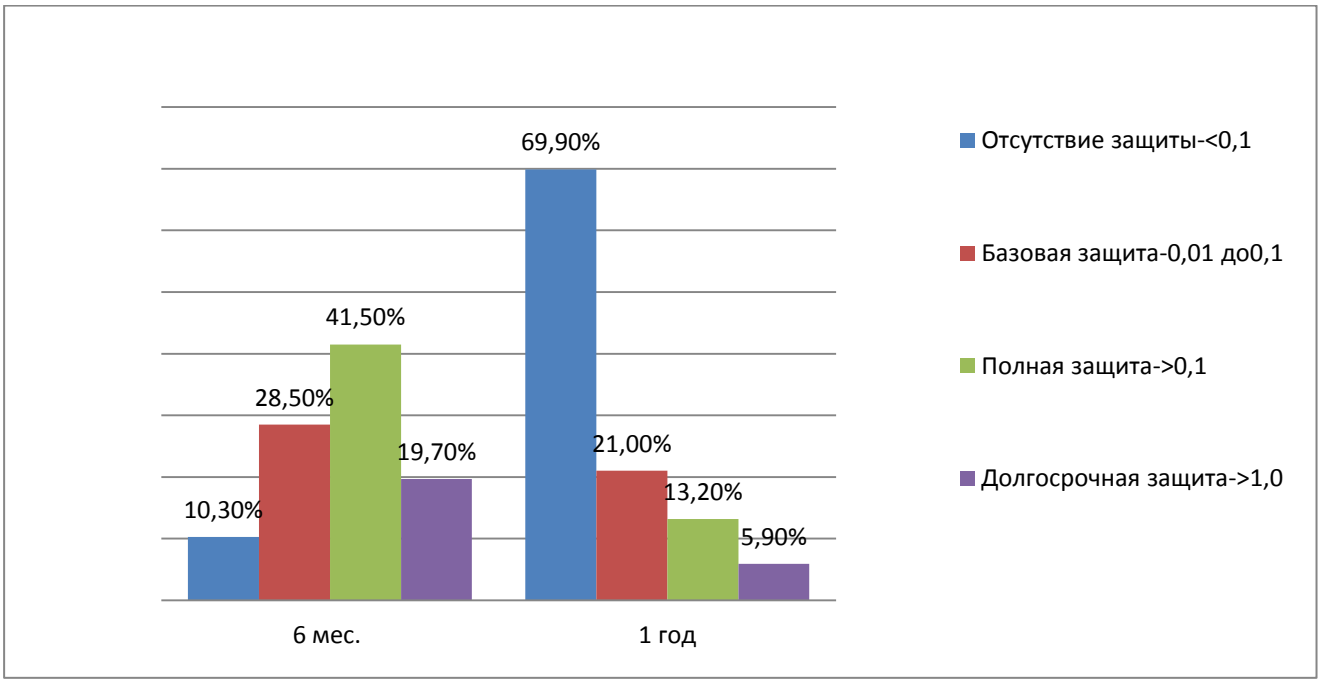

Рисунок 7.8.- Уровень защиты противодифтерийных антител у ЧБД детей вакцинированных пентавалентной вакциной через 6 месяцев и 1 год.

После трехкратной вакцинации пентавалентной вакциной у ЧБД по сравнению со здоровыми детьми выше отсутствие защиты (10,3% против 2,6%;p<0,001), базовая, полная и долгосрочная защита несколько ниже, но разница между ними статистически не значима. Через год достоверно увеличилось число ЧБД с отсутствием защиты (69,9% против 10,3%;p<0,001), но было выше, чем у здоровых детей (69,9% против 55,7%),нобазовая, полная и долгосрочная защита (p<0,001) были статистически значимо ниже.

Поэтому всем детям была сделана ревакцинация АКДС (рисунок 7.9.).

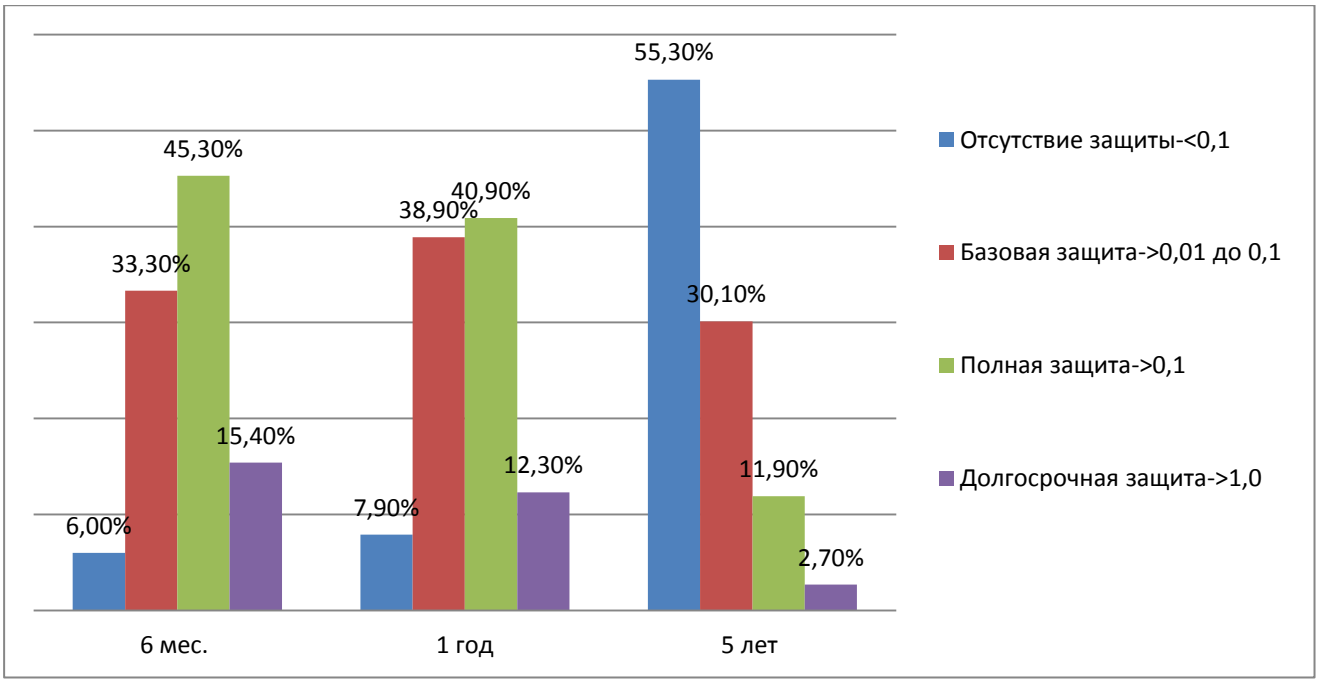

Рисунок 7.9.- Уровеньзащиты противодифтерийных антител у ЧБД детей вакцинированных АКДС вакциной через 6 месяцев, 1 год и 5 лет.

Как видно из рисунка, после ревакцинации ЧБД также отвечают выработкой иммунитета, повышается базовая, полная и долгосрочная защита (P<0,001) по сравнению со здоровыми, которые через 5 лет имеет тенденцию к снижению и нарастает отсутствие защиты (59,8% против 55,3%), как у здоровых детей, так и у больных.

В связи, с чем соответственно календарю проведена была вакцинация АДС (рисунок 7.10.).

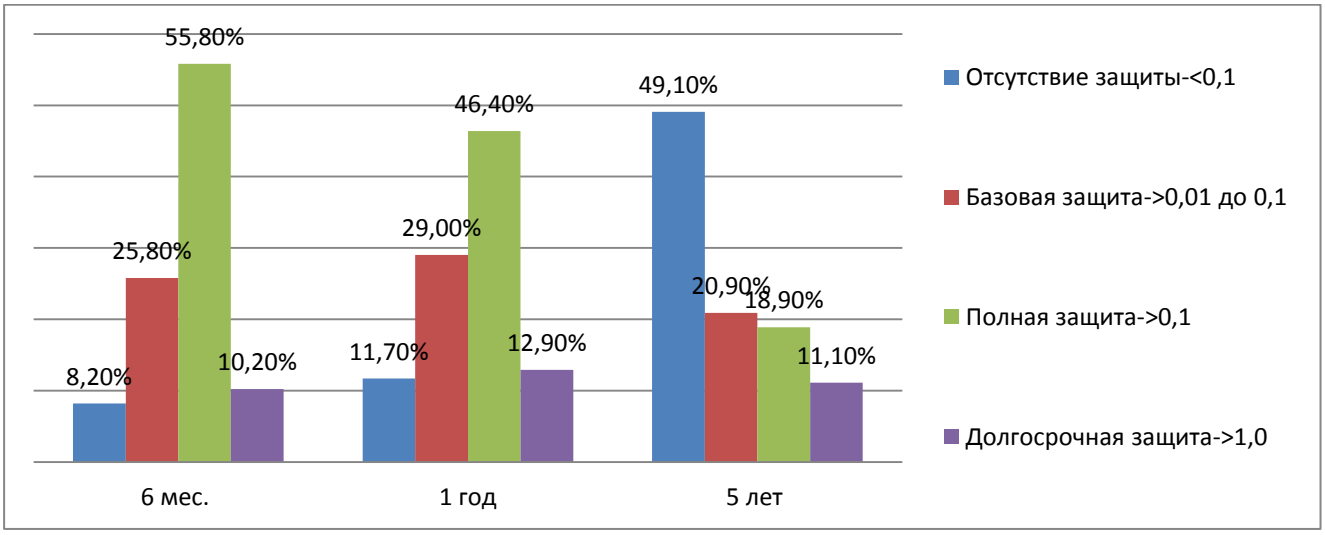

Рисунок 7.10.- Уровень защитыпротиводифтерийных антител у ЧБД детей вакцинированных АДС вакциной через 6 месяцев, 1 год и 5 лет.

Подобная картина наблюдается после проведенной АДС вакцинации. Через 5 лет наступает снижение иммунитета значительно больше, чем у здоровых детей. Поэтому необходимо было проведение дополнительной рутиной ревакцинации АДС, которая у нас в РТ была проведена в 2011-2012 году.

При вакцинации с периодичностью в 1 месяц возникает повторный контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, что способствует ускороннной и интенсивной выработке иммуноглобулинов, прежде всего, класса G благодаря активному включению в иммунный механизм клеток В и Т. Данные особенности свидетельствуют о необходимости проведения ревакцинаций. При первичной вакцинации может наблюдаться слабая иммунная реакция со стороны организма, а при каждой повторной вакцинации происходит увеличение продукции специфических антител с более продолжительным эффектом иммунизации. С целью обеспечения стойкого и продолжительного эффекта иммунизации с помощью «убитых» вакцин и при использовании анатоксинов следует проводить повторные вакцинации с различным периодом [77].

Таким образом, проведение профилактических прививок (пентавалентная вакцина, АКДС, АДС) необходимо часто болеющимдетям, на что указывают данные базовой и полной защиты.

Нами были исследованы 72 ребенка с частыми заболеваниями различного характера, что позволило выполнить суммарное сравнительное исследование состояния уровня гуморального звена иммунитета у пациентов после введения пентавалентной вакцины, АКДС, АДС без и после предварительной подготовки (таблица 7.16.).

Таблица 7.16.- Уровень защиты противодифтерийных антител у часто болеющих детей по нозологическим формам без и после предварительной подготовки

Заболевание	без предварительной подготовки n=72				после предварительной подготовки n=70			
	отсутствие защиты	базовая защита	полная защита	долгосрочная	Отсутствие защиты	базовая защита	полная защита	долгосрочная
Хроническкие заболеванияло р-органов.	24,3±5,0	35,1±5,6	36,7±5,6	3,9±2,3	6,0±2,8	42,3±5,9	46,9±5,9	4,8±2,5
Бронхиты	21,6±4,8	30,9±5,4**	31,7±5,5	5,6±2,7	7.0±3.0	39,9±3,8	46,2±5,9**	6,9±3,0
Пневмонии	22,7±4,9*	31,9±5,5**	35,1±5,6	6,3±2,8	5,0±2,6	38,9±5,8	49,5±5,9***	6,6±2,0
Функционые нарушения ЖКТ	24,1±5,0	25,3±5,1**	44,6±5,8	6,0±2,8	4,0±2,3	32,5±5,6	53,3±5,9**	10,2±3,6
Аллергичес-кие заболевания	20,7±4,8	26,3±5,2**	45,7±5,8	7,3±3,0	5,0±2,6	30,8±5,5	55,3±5,9***	8,9±3,4
Сочетанная патология	22,4±4,9	34,9±5,6**	36,4±5,6	6,3±2,8	4,5±2,5	42,0±5,9	46,3±5,9***	7,2±3,1
Средние данные	24,7±5,1	30,3±5,4**	37,3±5,7**	6,7±2,9	5,2±2,6	37,5±5,7	49,5±5,9***	7,8±3,2

Примечание: -- p<0,05; -p< 0,01; -***p<0,001статистическая значимость различий показателей (по критерии χ^2) групп с подготовкой и без предварительной подготовки.**

После предварительной подготовки иммунитет после вакцинации увеличился на все вакцины (пентавалентная, АКДС, АДС) базовая, полная, долгосрочная защиты(p<0,001). А отсутствие защиты уменьшилась (p<0,001), что указывает на необходимость проведения предварительной подготовки ЧБД перед вакцинацией.

Таким образом, проведенная иммунизация у часто болеющих детей вырабатывает специфический иммунитет на все виды вакцин, что является показанием к вакцинации. У этих детей инфекция протекает тяжело, поэтому необходим выбор оптимального времени к проведению профилактических прививок.

Следует подчеркнуть, что наличие аллергических заболеваний, возникновение поствакцинальных побочных эффектов, а также случаи с обострениями основной патологии после вакцинации не могут относиться к абсолютным противопоказаниям к проведению повторной иммунизации в будущем. Необходимо часто болеющим детям проведение вакцинации в интеркуррентном периоде после предварительной подготовки.

Обсуждение результатов

На сегодняшний день, проблема часто болеющих детей (ЧБД) остается одной из наиболее актуальных в области педиатрии. Критерием для присвоения статуса «часто болеющий ребенок» по определению ВОЗ является частота эпизодов ОРЗ за год - не менее пяти [1,41]. Клинически ЧБД характеризуется формированием очагов хронической инфекции развитием сопутствующих и аллергических заболеваний. [17, 25, 65]. По данным авторов [36,43,58, 169] 70-80% микрофлоры ребёнок получает от матери в период эмбрионального развития, включая и генетическую предрасположенность. К причинам развития ЧБД относят нарушения формирования анатомо-физиологических особенностей детского организма, в том числе иммунной системы, развития вторичного иммуннодефицитного состояния. Проявлениями инфекционного синдрома являются острые инфекции респираторного тракта, которые приводят к структурным изменениям слизистой оболочки дыхательных путей, срыву адаптационных механизмов защиты, нарушению микроцилиарной системы, специфического и неспецифического иммунитета и формированию хронической патологии лор-органов, бронхолёгочной системы и желудочно-кишечного тракта. Дети, относящиеся к группе часто болеющих имеют целый ряд сопутствующей патологии. Несмотря на пристальное внимание исследователей [42,58,92,176,248] в вопросах патогенеза заболевания ЧБД остаются неясными механизмы иммунорегуляторных нарушений, способствующие развитию и прогрессированию заболеваний с учётом характера рецидивирующей респираторной инфекции. Анализ результатов в исследованиях ряда авторов [15,22,33,232] показал, что, несмотря на значимость проблемы, остаются недостаточно изученными влияние факторов риска возникновения, распространенность заболеванияЧБД, а также влияние профилактических прививок на клиническое течение и формирование специфического иммунитета на проведенную вакцинацию.

Для достижения цели и выполнения поставленных задач в настоящей работе нами изучена распространенность по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра, часто болеющих детей в условиях города и села. Осмотрено 26064, выявлено 13006 часто болеющих детей. Обследовано 600 часто болеющих детей в возрасте от 1 месяца до 16 лет, из них 263 (43,8%) ребёнка жители города и 337 (56,2%) детей села. 150 детей составили контрольную группу, за период с 2000 по 2012 год.

По данным обращаемости было 200 (33,3%) детей города и 175 (29,2%) села. По данным целевого медицинского осмотра 63 (10,5%) ребёнка были из города и 162 (27,0%) из села. Среди всех выявленных больных преобладали девочки.

В деле успешной организации лечебно-профилактических мероприятий по снижению удельного веса ЧБД большую роль играло изучение факторов риска, влияющих на течение заболевания. В связи с этим нам представляется актуальным проведение анализа: влияние эндогенных и экзогенных факторов риска на клиническое течение ЧБД по данным обращаемости и целевого медицинского осмотра детей города и села, которые позволили целенаправленно провести организационно-методическую работу. Выявленные нами факторы способствовали снижению резистентности организма часто болеющих детей, развитию фоновых заболеваний и хронических очагов инфекции. Такие неблагоприятные факторы, как социально-биологические, социально-экономические и социально-бытовые способствовали высокой ($p<0,001$) заболеваемости детей особенно на селе из-за неудовлетворительных материально-бытовых условий, наличия большой многодетной семьи, неполной семьи, недостаточного питания во время беременности, в детстве. Это отмечают и другие авторы [50,55,131, 214].

Анализ материнских факторов, как по обращаемости, так и целевому медицинскому осмотру преобладали в городе ($p<0,001$), что связано с поздней выявляемостью их в сельской местности. Несвоевременно проведенная терапия больных беременных неблагоприятно влияло на плод и способствовало развитию

хронической гипоксии плода, внутриутробному инфицированию (цитомегаловирус, хламидиаз и др.), преждевременным родам, рождению недоношенных детей и с задержкой внутриутробного развития ($p<0,01$). Следует отметить, что беременные женщины, страдающие анемией и гестозами составляли высокий процент ($p<0,001$) как в городе, так и на селе. У них на ранних сроках и во второй половине беременности отмечалась угроза прерываниябеременности, потребовавшие госпитализации. Особенность результатов наших исследований состоит в том, что высокая заболеваемость, осложненное течение беременности, патология пуповины и плаценты ($p<0,001$), несомненно, усугубляли течение родов, способствовалоразвитию асфиксии, родовой травмы ($p<0,05$) как в городе, так и в сельской местности. Именно эти дети были со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью заболевания. Этот контингент беременных преобладал в сельской местности, т. к. они не обращались в центр репродуктивного здоровья, не проводилось им своевременное обследование и лечение, что способствовало рождению больных детей.

Выявленный отягощённый преморбидный фон усугублял состояние здоровья обследованных детей. В связи с частой заболеваемостью изменялся режим двигательный активности детей, они реже находились на свежем воздухе, что способствовало возникновению фоновых заболеваний (рахит, анемия, дистрофия, $p<0,01$) и отставанию в физическом и психо-моторном развитии . Эти фоновые состояния, в свою очередь, являлись причиной нарушений адаптивных, защитно-приспособительных механизмов, что приводило к иммунодефицитным состояниям и частым болезням. Аналогичные данные получены и другими авторами [8,11]. Эти дети преобладали преимущественно в сельской местности ($p<0,01$) т. к. им не проводилась своевременная профилактика, диагностика и лечение. Заболевания у них протекали длительно, торпидно и плохо поддавались лечению. Это особенно касалось детей, у которых наблюдалось их сочетание у одного и того же больного.

Усугубляло течение заболевания и характер вскармливания ($p<0,05$). Число часто болеющих детей раннего возраста преимущественно составляли те, которые

находились на частично-грудном и искусственном, нерациональном вскармливание. Многие дети, особенно в сельской местности, в качестве докорма получали цельное коровье молоко и питание с общего стола, которое приводило к развитию фоновых патологических состояний, снижению резистентности организма и частым заболеваниям.

У наблюдаемых детей респираторная инфекция составляла от 70-до 80%, что согласуются с данными многих авторов [13,72,169] . Их возрастающая частота и распространенность обуславливала ведущую роль в формировании хронических очагов инфекции ($p<0,01$) в респираторном тракте и в других органах и системах, а проведенная терапия способствовала сенсибилизации организма, возникновению соматической патологии и отставанию в психо-физическом развитии часто болеющих детей.

В свою очередь наличие хронических очагов инфекции способствовали более длительному воздействию вирусов и возникновению респираторных заболеваний, а также обострению имеющихся хронических заболеваний [38,87,88,117].По данным обращаемости и целевого медицинского осмотра хронические очаги инфекции преобладали в городе ($p<0,001$), чем на селе, что связано с плохой выявляемостью, обращаемостью, несвоевременно проведенным обследованием и лечением.

По нашим данным обострение заболевания у ЧБД зависело от сезона года, что и подчеркивают другие авторы [1,101]. Простудные заболевания и сочетанная патология наблюдались преимущественно в зимне-осеннее время, как в городе, так и на селе. В летне-весеннее время преобладали функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и аллергические состояния, но разница была статистически не значима.

Таким образом, сохраняющаяся тенденция к увеличению распространенности часто болеющих детей определяет актуальность изучения факторов риска, их развития и необходимости разработки индивидуальных программ неспецифической профилактики.

Выявленные клинические особенности 600 часто болеющих детей, которые были разделены на три группы по тяжести состояния заболевания: легкая, среднетяжёлая и тяжёлая степени. По структуре отмечались бронхолёгочная патология, функциональные нарушения ЖКТ, аллергические, и хронические заболевания лор- органов, а также сочетанная патология (пневмония функциональные нарушения ЖКТ+ аллергические и др.). Длительная хроническая интоксикация организма у ЧБД способствовало развитию астено-невротического состояния, понижению аппетита, дефициту массы тела, что ослабляло защитные силы организма.

Характерной особенностью заболеваний у часто болеющих детей является высокая частота их возникновения склонность к затяжному и рецидивирующему течению вплоть до перехода в непрерывно-рецидивирующую форму.

Выявленные нами вышеперечисленные факторы способствовали снижению показателей иммунного статуса у часто болеющих детей, и по мнению многих авторов [11,91,196] они являются наиболее достоверными признаками развития вторичного иммунодефицита. По мнению В.Г. Майданникова механизм развития вторичного иммунодефицитного состояния у часто болеющих детей заключается в том, что бактериальные, вирусные, лекарственные агенты, биологические факторы воздействуют на клетки и органы иммунной системы, изменяя их метаболическую активность, поверхностные рецепторы, активируя и угнетая отдельные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Вторичный иммунодефицит ассоциирован с повышенной восприимчивостью к инфекции и срыву компенсаторно-адаптивных механизмов организма.

Нами изучены иммунологические показатели 20 здоровых и 68 часто болеющих детей с различной степенью тяжести заболевания в возрасте от 0 до 16 лет. Средние показатели имуннограммы у здоровых детей были в пределах нормы.

У часто болеющих детей с легкой степенью имеются умеренно выраженная анемия (снижение эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя;$p<0,001$), а ретикулоциты по сравнению с контрольной группой несколько увеличены ($p<0,001$).При анализе крови у ЧБД средней и тяжелой степенью была выявлена

анемия (67%), лейкоцитоз(92%), нейтропения (97%), лимфоцитоз(20%)и моноцитоз(15%), увеличение СОЭ, вышеуказанные сдвиги были статистически достоверными. Остальные показатели находились в пределах возрастной нормы.

Изменения показателей крови у детей средней и тяжелой степенью заболевания были более выражены, чем у детей с легкой степенью состояния ($p<0,001$). Тяжелое течение заболевания, характерное изменение в анализах крови, тяжелый преморбидный фон - все это указывало на то, что у ЧБД, особенно средней и тяжелой степени состояния, значительно снижен иммунитет.

Наши предположения были подтверждены данными иммунограммы. У больных с легкой степенью ЧБД показатель Т-клеток и их субпопуляции (Т-лимфоцитов с различными маркерами (CD3,CD4,CD16,$p<0,001$), а также среднее содержание IgA,M,G в сыворотке крови отличались незначительно от аналогичных показателей полученных в контрольной группе и носили транзиторный характер. Эти дети были иммунно – компрометированные, которые страдали в большинстве случаев неосложненными респираторными инфекциями и функциональными расстройствами ЖКТ ($p<0,001$). У ЧБД со средней тяжестью заболевания обнаружены достоверное ($p<0,001$) отличие Т-клеток и их субпопуляций и снижение средних показателей IgA,M, G в сыворотке крови по сравнению с этими же показателями здоровых и детей с легкой степенью тяжести состояния. В данной группе отмечалось увеличение частоты простудных заболеваний до 4-5 раз и обострение хронических заболеваний. У больных с тяжелой степенью заболевания были более выражены изменения в иммунограмме как клеточного и гуморального ($p<0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной, легкой и средней степени тяжести состояния. У этих больных заболевания носили затяжной характер и хуже поддавались лечению.

Итак, нами отмечено снижение степени уменьшение Т-лимфоцитов и их субпопуляций, и показатели IgA,M,G зависели от тяжести заболевания ($p<0,001$).

У ЧБД отмечалась слабая активность клеточного иммунитета, что отражалось на ослаблении всей иммунной системы организма. Обнаружено значительное снижение уровня CD3, нарушение баланса субпопуляции Т-

хелперов (CD4-клетки), Т-супрессоров и Т-лимфоцитов (CD8) ($p<0,001$). Уменьшение количества NK–клеток (CD16) сопровождалось уменьшением числа фагосов, а, тем самым, и общего количества фагоцитов, в результате чего возникало вторичное развитие бактериального инфекционного процесса. Наблюдалсь снижение и показателей зрелых В-лимфоцитов (CD20) ($p<0,001$), а также CD71, CD95, Ig A, Ig M, Ig G, что указывало на наличие вторичного дефицита иммунной системы. Результаты исследования показали, что возникающие в организме ЧБД иммунные нарушения приводят к хроническому течению соматических заболеваний, при этом усугубляется их тяжесть и ухудшается прогноз. В то же время прогрессирование заболевания и наблюдаемое при этом усиление компенсаторных механизмов приводит к истощению обменных процессов, защитных сил организма, что приводит к прогрессированию вторичного иммунодефицита. По данным Таточенко В.К. вторичный иммунодефицит ассоциирован с повышенной восприимчивостью к инфекциям и срыву компенсаторно-адаптивных механизмов организма.

Проведенное исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета ЧБД, проживающих как в городе, так и на селе, позволило выявить дисбаланс в функционировании различных звеньев иммунитета. С одной стороны стойкий иммунологический дисбаланс способствует дальнейшей хронизации соматической патологии, отягощая её клиническое течение и ухудшая отдаленный прогноз, а с другой стороны- прогрессирование патологии и нарастание в связи с этим компенсаторных реакций истощают метаболический фонд, адаптационные механизмы и процессы, усиливая вторичную иммунологическую недостаточность [61,149,221].

Рядом исследователей [5,8,196,198] предлагается решение данной проблемы путём неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых с использованием иммуномодуляторов. В настоящее время накоплен большой опыт применения иммуномодуляторов у часто болеющих детей, которые представляют собой рекомбинантный интерферон- СС2в (интерферон) [53]. В связи с этим в комплекс медицинской реабилитации ЧБД включали иммуномодулирующую

терапию. Дети средней и тяжелой степени (40) были разделены на 2 однотипные группы по 20 больных, у которых до лечения наблюдалась картина вторичного иммунодефицита, что было подтверждено средними величинами показателей иммунного статуса у ЧБД. В первой группе, наряду с базисной терапией, назначался комплекс лечения иммуномодулятором, а второй группе не использовался иммуномодулятор, и проводилась только базисную терапию.

Показатели иммунного статуса до лечения были одинаковы, что указывало на однородность больных детей в обеих группах. После проведенной терапии обследование проводилось через 6 месяцев и через год. Через 6 месяцев после назначенной иммуномодулирующей терапии у детей I-группы средние значения показателей лимфоцитов с иммунофаготипами CD3,CD4,CD8,CD16,CD20,CD25,CD95существенно увеличились($p<0,001$). Нарастание количества клеток с рецептом CD20($p<0,001$) сопровождалось достоверным увеличением содержания IgA и IgM в крови ($p< 0,001$), а содержание IgG увеличилось незначительно ($p<0,001$). В течение прошедших 6 месяцев дети этой группы ни разу не болели, ОРИ, в то время у детей II группы отмечались частые простудные заболевания и даже наблюдались осложнения в виде бронхита и пневмонии. По данным иммунного статуса у детей II-ой группы сохранялся иммунодефицит.

В течение первого года после комплексного лечения заболевания ЧБД с включением иммуномодуляторов наблюдалось восстановление иммунного статуса до значимой нормы ($p<0,001$). Поэтому нами проведен сравнительный анализ через год у детей I группы после лечения со значениями здоровых детей ($p<0,001$). При сравнительной характеристике I группы с контрольной почти не отличался анализ показателей иммунного статуса и только наблюдалось единственное различие по количеству маркёровCD3($p>0,05$)CD16 ($p<0,001$), IgM ($p>0,05$). Итак, иммуномодулирующая терапия с использованием комплекса иммуномодуляторов с базисной терапией привела в динамике к заметному нарастанию Т и В-лимфоцитови их субпопуляций, а также к увеличению Ig A, M,G($p<0,001$)в крови, что свидетельствует об улучшении показателей клеточного

и гуморального звена иммунитета.Следовательно, о достаточной эффективности данной терапевтической тактики. Доказательством этого является значительное уменьшение рекуррентного заболевания (инфекции) у ЧБД.

Таким образом, наши исследования подтверждают эффективность лечения ЧБД базисной терапией с применением иммунномодуляторов. Аналогичные данные получены и другими авторами [40,57].

В настоящее время медицинское сообщество рассматривает вакцинопрофилактику как наиболее экономичную и доступную медицинскую технологию, позволяющую предупреждать возникновение инфекционных заболеваний. Несмотря на большие достижения в области вакцинальной иммунологии, все ещё остается проблемой охват прививками детского населения [114]. Частая заболеваемость приводит к тому, что процент вакцинированных детей, имеющих различные заболевания очень низкий [23]. В то же время среди них наблюдается рост заболеваемости контролируемыми инфекциями, такими как гепатит, корь, краснуха, дифтерия. Это связано с тем, что многих детей, вакцинируют на неблагоприятном фоне, что по-видимому обуславливает недостаточную выработку защитных титров антител.[77,107].Это диктует необходимость осуществления индивидуального подхода к проведению профилактических прививок у таких детей и их тщательной подготовки к проведению вакцинации [63]. Рядом исследователей [106, 108] предлагается решение данной проблемы путём неспецифической стимуляции иммунной системы вакцинируемых с использованием иммунномодуляторов. Нами проведены иммунологические исследования 33 часто болеющих детей до и после вакцинации через 6 месяцев и через год. Вакцинации были проведены избранным детям с разной степенью тяжести в период ремиссии. Из них 20 (60,6%) составляли дети легкой степени, средней тяжести -8 (24,2%) и тяжелой-5 (15,2%). Контрольная группа состояла из 20 здоровых детей.

Изучался иммунный статус до и после вакцинации на пентивалентную (ПВ) и краснушно-коревую вакцину.У часто болеющих детей до вакцинации пентавалентной вакциной по сравнению со здоровыми выявлено достоверное

снижение числа Т-лимфоцитов ($p<0,001$) и В-клеток ($p<0,001$).Это особенно выражено у детей со средней и тяжелой степенью заболевания. Полученные результаты нами расценены, как признак длительно существующей антигенной стимуляции «истощающий» как клеточный, так и гуморальные звенья иммунитета. Это способствует формированию частых повторных заболеваний у ЧБД и развитию осложненного течения при вакцинации (как местной, так и общей реакции). В основном это были дети на искусственном вскармливании и наличием аллергического диатеза. После вакцинации отмечены достоверное повышение иммунитета Т и В-лимфоцитов ($p<0,001$).

Итак, группы часто болеющих детей неоднородны по характеру в нарушении иммунной системы. Через год отмечалось достоверное ($p<0,001$) снижение всех показателей по сравнению со здоровыми детьми, что указывает на выработку нестойкого иммунитета.

Сравнительный анализ иммунного статуса после краснушно-коревой вакцинации у ЧБД до вакцинации выявил достоверное ($p<0,001$) снижение по сравнению с данными здоровых детей. После вакцинации отмечалась положительная динамика как через 6 месяцев ($p<0,001$), так и после года, достоверно повысились показатели иммунного статуса ($p<0,001$),кроме CD25 и CD71, которые были недостоверны ($p>0,05$). У этих детей отмечался неблагоприятный фон: анемия, рахит, гипотрофия, говорит о высокой иммуногенности данной вакцины. В наблюдениях поствакцинального периода выявилось уменьшение развития осложнений и присоединение интеркуррентных заболеваний.

Таким образом, проведение иммунизации ЧБД оказалось эффективным и безопасным. При этом особенности развития специфической иммунной реакции после введения вакцин особо не отличались от таковых в группе здоровых детей, что указывает на наличие взаимомодулирующего эффекта у данных вакцин.

В последние годы интерес к состоянию здоровья ЧБД и качеству их жизни значительно возрос [60,109]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была проделана большая исследовательская работа по выработке

основополагающих критериев качества жизни человека в конце 20-х и в начале 21 века. Были изучены возможности использование КЖ как критерии оценки состояния здоровья детей. У ЧБД исследование позволило установить очевидное влияние состояние здоровья ребёнка на качество жизни. Так авторами[60,109] отмечено, что у детей с хроническими заболеваниями, с тяжелым состоянием ребёнка наблюдается достоверное снижение всех параметров КЖ. Методология исследования КЖ основана на строгих принципах доказательной медицины, что особенно важно при оценке субъективного мнения человека [109]. Всё вышеизложенное сделало актуальным проведение настоящего исследования.

Нами подробно изучены параметры КЖ -60 часто болеющих детей в возрасте от 5 до 16 лет с разной степенью тяжести заболевания и проведен сравнительный анализ этих параметров со здоровыми детьми.

Оценка качества жизни приводилась в процентном соотношении (100%), при этом высокие показатели свидетельствовали о хорошем качестве жизни детей. На показатели качества жизни большое влияние оказывают такие параметры, как: физическое и эмоциональное состояние пациента, социальный статус, условия нахождения в детском саду, состояние окружающей среды, результаты проводимого лечения. Эти критерии оценки КЖ были рекомендованы экспертами ВОЗ и отражают состояние физического, умственного и социального благополучия у ребенка, а не только наличие самой патологии либо недомогания.

Следует отметить, что в группе здоровых детей выявлены более высокие значения ($p<0,01$) всех параметров по сравнению с больными, особенно с тяжёлой степенью состояния здоровья. Выявлено, что уровень всех составляющих КЖ у ЧБД оказался примерно одинаковым, но у детей со средней и тяжёлой степенью заболевания указанный уровень был ниже, чем у детей с легкой степенью, но статистически незначим ($p>0,05$). Исследование показало, что КЖ у ЧБД с легкой степенью заболевания отличалось от показателей параметров здоровых детей ($p<0,01$). У детей со средней и тяжёлой степенью заболевания было более выраженное снижение всех параметров качества жизни не только по сравнению со здоровыми детьми ($p<0,01$), но и с детьми с лёгкой степенью заболевания

($p<0,05$). При сравнении параметров жизни хроническими заболеваниями лор-органов, пневмониями и сочетанной патологией с их здоровыми сверстниками установлено, что уровень всех параметров КЖ был значительно снижен ($p<0,05$), в основном за счёт таких составляющих, как эмоциональное, психологическое функционирование и окружающая среда.

В результате проведенных исследованийбыло установлено, что значимымифакторами, влияющими на состояние КЖ ЧБД являются уровень физического и нервно-психического развития. Ряд авторов [19,60] указывает, что важным показателем состояния КЖ больных с соматическими и хроническими заболеваниями является их физический статус. При изучении социальных факторов нами отмечено, что негативное влияние на КЖ детей оказывали наличие многодетной семьи, неполной семьи, неблагоприятная психологическая обстановка. Из социально- гигиенических факторов способны ухудшать КЖ такие, как наличие безработных родителей в семье, злоупотребление родителями алкоголем, что приводит к нарушению чаще всего эмоционального функционирования, физического и социального благополучия. Не меньшую роль играют и медико-биологические факторы. Нами проведено сравнение КЖ здоровых и больных детей из разных регионов (город и село) и установлено, что суммарный показатель КЖ не отличался от места проживания.

Таким образом, полученные результаты исследования способствовали систематизации методологических подходов при изучении КЖ у ЧБД, определить факторы, оказывающие влияние на показатели качества жизни, а также оценить возможность использования данного метода исследования в практической деятельности педиатрической службы.

Для исследования использовались результаты оценки качества жизни у 60 ЧБД и их родителей до и после лечения. Частые заболевания отмечали все опрошенные дети и родители. По результатам проведенных исследований в период болезни до лечения выявлено, что все параметры КЖ (физические, психологические, уровень самостоятельности, эмоциональное и социальное функционирование, окружающая среда) были снижены, как в результате

самооценки, так и при оценке родителями. Оценка состояния ребёнка по параметрам после проведенной терапии повысилась (p<0,001), как у детей, так и родителей. Эффективность терапии родители отмечали 60,0%, а дети 80,0%.

Таким образом, общие показатели состояния у наблюдаемых детей по вышеуказанным параметрам после лечения улучшились, как по данным самих детей, так и их родителей (p<0,001). Суммируя результаты проведенных исследований по оценке КЖ у ЧБД, можно отметить, что данный показатель можно отнести к наиболее значимым индикаторам при изучении состояния здоровья. Показатели оценки качества жизни во многом зависят от тяжести патологии, возраста ребенка и отсутствия сопутствующих заболеваний, о чем свидетельствуют полученные нами результаты оценки КЖ. До лечения как у детей, так и у родителей показатели были низким, после лечения они повысились в 1,3 раза (от 48,0 до 64,0%) у родителей, и также в 1,3 раза у детей (от 52,5% до 70,0%). Определение возможных факторов влияния на показатели качества жизни, которое чаще всего носит субъективный характер, при наличии патологии способствует определению дальнейшей тактики ведения, позволяющей повысить качество жизни пациента.

Современные достижения в области иммунологии позволили всесторонне изучить и понять основные аспекты инфекционного и вакцинального процесса, избавиться от неоправданных сомнений перед проведением прививок не только здоровым детям, но и имеющим хронические заболевания, сократить список противопоказаний без увеличения частоты нежелательных явлений и осложнений [69].

Благодаря наличию высокоэффективных и безопасных вакцин [23,48,63,133] в настоящее время иммунопрофилактика является наиболее эффективным мероприятием по борьбе со многими инфекционными заболеваниями.С помощью иммунизации возможна ликвидация полиомиелита, кори, краснухи, гепатита«В», дифтерии, коклюша и гемофильной инфекции типаb [114 ,124] . Реализация таких программ возможна только при высокой эффективности и безопасности применяемых вакцин. Однако в условиях массовой иммунизации возникает,

казалось бы, парадоксальная ситуация. Увеличение используемых вакцинных препаратов снижает объем и спектр заболеваемость инфекциями, число осложнений и летальных исходов,вызванных ими, но одновременно растёт регистрация нежелательных поствакцинальных реакций[108]. В постквакцинальном периоде возникает не только осложнение, но и разнообразные заболевания, совпавшие с прививкой по времени. Необходимо разработать объективные клинико-лабораторные критерии для дифференциального диагноза, которые позволят провести профилактические меры поствакцинальных последствий [117, 258].

В связи с массовым и многократным применением вакцинных препаратов проблема побочного действия, в частности пентавалентной, АКДС, АДС, краснушно-коревой продолжает оставаться актуальной [35,45, 48, 76, 241, 245]. Большое практическое значение представляет изучение влияние вакцинации на состояние здоровья часто болеющих детей. Авторами [23,51,62] отмечено, что в поствакцинальном периоде у здоровых детей отмечалась хорошая переносимость вакцины, т.е. отсутствие развития тяжёлых реакций и осложнений. А другими авторами [53, 118] у здоровых детей были зарегистрированы в 1,5 % случаев реакции в виде местных проявлений: гиперемии и болезненность на месте инъекции.

Нами изучен характер поствакцинальных реакций у 150 практически здоровых детей (контрольная группа) к 4 использованным вакцинам, которая была сопоставлена с основной группой детей по возрасту и по количеству проведенных вакцинаций.По нашим данным у 12 (8,0%) практически здоровых детей наблюдалась в основном местная вакцинальная реакция в виде отёка, гиперемии и болезненности на месте инъекции, а у 5 (3,3%) из них констатирована аллергическая мелкоточечная сыпь, зудящая, розового цвета на различных участках тела, которая держалась от 1 до 3 дней и исчезала после приёма антигистаминных препаратов.

Нами было изучено влияние трехкратно проведенной вакцинации пентавалентной вакциной на состояние здоровья 146 ЧБД в интеркуррентном

периоде в города и 142- на селе без и после предварительной подготовки. Следует подчеркнуть, что предварительная подготовка проводилась детям, которые ранее были освобождены от вакцинации из-за частых ОРИ и обострений хронических заболеваний. У матерей этих детей был отягощен акушерский анамнез, наблюдались неблагоприятные материнские факторы, неудовлетворительные материально-бытовые, социальные, биологические и другие факторы.

Большинство детей все три вакцинации перенесли хорошо и отмечалась статистическая значимость различия показателей первой ($p<0,01$) и второй ($p<0,05$) вакцинации по сравнению с таковым при третьей, как в городе, так и на селе, что говорит о высокой иммуногенности данной вакцины. Поствакцинальные реакции на все три вакцинации были выше на селе, чем в городе (20,0% против 14,0%; $p<0,01$). Нами отмечена зависимость частоты развития поствакцинальных реакций от тяжести заболевания, что совпадает с данными других авторов [102, 124, 217]. Так, при легкой степени наблюдалась в основном местная реакция (боль, отёк, покраснение на месте инъекции), а при средне-тяжёлой и тяжёлой степени, более выраженные изменения: общие (повышение температуры до фебрильных цифр, нарушение сна и аппетита, беспокойство) и токсические (выраженная интоксикация, судорожная готовность) и даже обострение хронических соматических заболеваний (пневмонии, бронхит, функциональные нарушения ЖКТ и их сочетанная патология).У 12,4% города и у 17,7% детей села с наличием аллергических диатезов наблюдались респираторные аллергозы,аллергодерматозы. Это связано с тем, что в последнее десятилетие 20 века и в начале 21 века отмечается значительное увеличение количество детей, которые уже с раннего детства в анамнезе имеют различную соматическую, аллергическую патологию, сопровождающуюся развитием вторичной иммунологической недостаточности [61,130, 234]. У большинства детей состояние улучшилось после предварительной подготовки. Поствакцинальные реакции как в городе, так и на селе уменьшились, на пентавалентную вакцину в городе с 14,1% до 3,8% ($p<0,001$); в сельской местности с 20,0% до 10,9%.

Однако сравнительная характеристика данных города и села после предварительной подготовки показало, что на селе большее число обострений соматических заболеваний , чем в городе (14,1% против 20,0%;p<0,01), что указывает на более тяжёлый контингент детей в сельской местности. Таким образом, после предварительной подготовки течение вакцинального процесса было более благоприятным, давали (p<0,01) меньше поствакцинальных реакцийдаже на пентавалентную вакцину, что указывает на эффективность данной методики и не противоречит данным литературы [9,86,212].

Ревакцинация АКДС была проведена 130 детям города и 120 детям сельской местности без и после предварительной подготовки которую перенесли хорошо (p<0,01). У детей с легкой степенью заболевания реакция на АКДС была всего у 1,6% и 1,6% соответственно. Более выраженные нарушения наблюдались у больных со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью (11,6% и 15,8%; p<0,01), которые наряду с местной реакцией дали обострениезаболевания: функциональные нарушения ЖКТ, аллергические заболевания и их сочетания, что и определяло тяжесть заболевания. После предварительной подготовки отмечена положительная динамика (p<0,05). Всего поствакцинальных реакций на АКДС в городе было меньше, чем в селькой местности, но они были статистически не значимы (13,2% и 17,4%; p>0,05).

В возрасте 6-8 лет была проведена ревакцинация АДС 100 часто болеющим детям города и 110 сельской местности без и после предварительной подготовки, которые перенесли хорошо (97,0% и 92,7% соответственно). Дети города как без, так и после подготовки дали всего 3,0% местной реакции, которая держалась 1-3 дня и прошла самостоятельно. У 7,3% детей села отмечали обострение заболеваний лор-органов и обострение аллергического ринита. У часто болеющих детей, преимущественно сельской местности, у которых наблюдалось обострение аллергических заболеваний, значительную роль играли паразитарные инвазии кишечника (лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз и др.) воздействующие как серьезные иммуносупрессоры и вызывали сенсибилизацию организма, приводили к нарушению процессов пищеварения и всасывания, что являлись

патогенетически значимым фактором. Предварительная подготовка дала положительный эффект. Всего у 2 детей с хроническим тонзиллитом отмечалось обострение заболевания. Сравнительный анализ показал, что дети села ревакцинацию перенесли хуже, чем дети города (7,3% против 3,0%; $p<0,05$).

Проведенную вакцинацию к вирусу кори и краснухи 146 детям города и 140 села без и после предварительной подготовки перенесли хорошо (93,8,0% против 89,3%; $p<0,001$). У детей города без предварительной подготовки с лёгкой степенью реакции не было, а у 6,1% со среднетяжёлой и тяжёлой степенью было единичное обострение заболеваний. Реакции уменьшились до 1,6%. У 15 (10,5%) больных села были местные реакции, из них у 2 были общие реакции (повышение температуры, катаральные явления верхних дыхательных путей). Это больные со средне-тяжёлой и тяжёлой степенью заболевания. Основными триггерами были пищевые аллергены (белки коровьего молока, куриного яйца, сладости, цитрусовые, продукты с высокой сенсибилизирующей активностью), что согласуется с данными проведенных исследований других авторов [67,75,137]. У этих больных были плохие бытовые условия: холодное и сырое помещение, что способствовало сенсибилизации организма и обострению заболевания, который характеризовался круглогодичным, персистирующем течением. После проведенной предварительной подготовки на краснушно-коревую вакцину только у 2 детей констатированы аллергический ринити функциональные нарушения ЖКТ.

Определённый интерес представляет результат краснушно-коревой ревакцинации у 100 часто болеющих детей города и 95 села без и после предварительной подготовки, которые перенесли вакцинацию хорошо (96,0% и 92,6%). Следует отметить, что у детей города после подготовки статистическая значимость различия показателей ($p<0,001$) была отмечена у лиц с функциональными нарушениями ЖКТ. У 7,4% детей села, страдающих пищевой и лекарственной аллергией отмечалось обострение аллергического ринита и фарингита и у 1 больного с сочетанной патологией (хронический тонзиллит и атопический дерматит). Эти дети с отягощенной наследственностью (мать и отец

страдали аллергическими заболеваниями). Проведенная предварительная подготовка этой группе детей была эффективна, и только 1 больной дал местную реакцию. Сравнительная характеристика показала, что поствакцинальные реакции наблюдались больше на селе, чем в городе (7,4% против 4,0%).

Итак, установлено, что поствакцинальные реакции, как в городе, так и в селе чащеи тяжелее протекали на введение пентавалентной вакцины (60,3% против 42,1%), чем на АКДС ($p<0,01$), и АДС ($p<0,001$), и на краснушно-коревую вакцину ($p<0,001$). При анализе выявлено, что у всех детей с поствакцинальной реакцией и обострением соматической патологии выявлен отягощенный анте-интра и постнатальный период, неблагоприятный преморбидный фон, плохие материально-бытовые условия, особенно у детей сельской местности. Это связано с тем, что женщины села во время беременности не обращались вовремя в отделения репродуктивного здоровья, не проводилось своевременное лечение экстрагенитальной и генитальной патологии. У них отмечались отягощенные роды и послеродовой период. Всё это способствовало снижению иммунитета ребёнка, поэтому они часто заболевали и входили в группу часто болеющих детей.

Вышеизложенное диктует необходимость осуществления индивидуального подхода к проведению профилактических прививок у таких детей и их тщательной подготовки к вакцинации [2,63,126].

Несмотря на большие достижения в области вакцинальной иммунологии, всё еще остается актуальной проблемой охват прививками детского населения, особенно часто болеющих детей, что, по-видимому, обуславливает недостаточную выработку защитных антител [108]. При вакцинации с периодичностью в 1 месяц возникает повторный контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, что способствует ускореннной и интенсивной выработке иммуноглобулинов, прежде всего, класса G благодаря активному включению в иммунный механизм клеток В и Т. Данные особенности свидетельствуют о необходимости проведения ревакцинаций. При первичной вакцинации может наблюдаться слабая иммунная реакция со стороны организма, а при каждой

повторной вакцинации происходит увеличение продукции специфических антител с более продолжительным эффектом иммунизации. С целью обеспечения стойкого и продолжительного эффекта иммунизации с помощью «убитых» вакцин и при использовании анатоксинов следует проводить повторные вакцинации с различным периодом [77].

Эксперты считают, [49,155,185] что первая доза вакцины против гепатита «В» должнавводится новорожденным впервые часы в виде моновакцины, последующие могут быть поливалентными. Нам представляется актуальным изучение динамики синтеза специфических антител класса IgG к вирусу гепатита «В» у 150 практически здоровых детей, получивших полный курс вакцинации пентавалентной вакциной в возрасте 2-3-4 месяцев. После полного курса вакцинации пентавалентной вакциной через 6 месяцев сероконверсия зарегистрирована у 141 (94,0%) из 150 практически здоровых детей, что, несомненно, говорит о высокой иммуногенности данной вакцины. Полученные данные специфического иммунитета не отличались от места проживания наблюдаемых (город и село). Исследования, проведенные на наличие антител к HBsAgчерез 24 месяцапосле вакцинации и установили, что напряженность иммунитета к ГВ остается на высоких цифрах 92,0%. Через 5 лет- имеет тенденцию к снижению (85,0%), и остается в пределах защитного.

Проведен анализ уровня поствакцинального иммунитета у 180 ЧБД в зависимости от полученной дозы вакцинации. После I- вакцинации уровень позитивных анти –HBsопределялся у 18,6%, а негативные составляли 81,5%. Протективный уровень антител у ЧБД после IIдозы (60,0% против 18,6%; $p<0,001$) превышал таковой у детей с I вакцинацией, а после III – дозы 86,0% против 18,6% ($p<0,001$). После законченного курса иммунизации 14,0% ЧБД против 6,0% практически здоровыхне ответили выработкой специфических антител. При анализе анамнеза были выяснено, что эти дети родились от матерей, имеющих несколько факторов риска, с плохим уходом и материально-бытовыми условиями. И даже после III вакцинации остались незащищёнными от HBs – инфекции.

Таким образом, доказано, что у ЧБД каждая последующая вакцинация способствовала более напряженному формированию специфического иммунитета против вирусного гепатита «В» и впрямую зависела от кратности вакцинации, но данные были ниже ($p<0,05$), чем у практически здоровых детей.

Нами проведен анализ уровня специфических антител против ВГВ у 87 ЧБД в различные сроки после вакцинации. Анализ количественного содержания титра специфических антител против ВГВ показал, что со временем их уровень имел тенденцию к снижению. Если количество позитивных антител среди ЧБД к 24 месяцам уменьшилось от 86,0% до 84,0% ($p>0,05$), а через 5 лет уменьшилось до 80,0% ($p>0,05$).

Нами проведено определение уровня концентрации специфических антител к вирусному гепатиту «В» у 87 привитых практически здоровых детей и 87 ЧБД.Практически здоровые дети вырабатали высокий уровень концетрации специфических антител к вирусному гепатиту «В» ($p<0,01$), а у ЧБД показатели были низкие (от <10 до 200 МЕ; $p<0,05$). Исследования показали, что вакцинация часто болеющих детей сопровождались формированием менее напряженного иммунитета против гепатита «В», чем у практически здоровых детей. Изучение иммунологической эффективности вакцинопрофилактики против гепатита «В» выявило разницу ($p<0,05$) уровня поствакциональной сероконверсии у практически здоровых детей и ЧБД.

Нами проведен сравнительный анализ частоты развития специфических антител кВГВ у 80 городских и 86 сельских часто болеющих детей с различными соматическими заболеваниями. Все которые выработали иммунитет к вирусному гепатиту «В», однако проведенный сравнительныйанализ полученных результатов оказался статистически незначимым, а с контрольной группой статистически значимы($p<0,001$). Следует отметить более высокий процент негативных антител у детей села, что связано с более тяжелым течением заболевания ($p<0,01$).Снижение позитивных и повышение негативных показателей является прямым признаком, свидетельствующим о снижении

иммунитета и о тяжести течения заболевания у ЧБД, что не противоречит данным литературы [35,45,159,243].

Детям, которым, не была проведена вакцинация в декретированные сроки из-за частых простудных и обострений хронических заболеваний, была проведена предварительная подготовка, которая дала положительный эффект: повысились позитивные ($p<0,01$) специфические антитела и снизились негативные ($p<0,05$), но по сравнению с контрольной группой полной нормализации специфических антител не отмечено как у детей города, так и детей села, что указывает на снижение иммунитета у ЧБД[12,32,185].

По данным отечественных и зарубежных авторов [28,110,111, 142,159] известно, что до вакцинации во всех возрастных и контрольной группах снижен иммунитет, когда антитела IgG снижаются ниже защитного (<10МЕ), в связи, с чем от 1 до 3 лет и в 6-8 лет проводится вакцинация и ревакцинация краснушно-коревой вакциной.

С целью изучения состояния уровня специфического иммунитета к вирусу кори и краснухи были выполнены серологические исследования среди 150 практически здоровых детей, проживающих как в городе, так и в сельской местности. Возраст детей составлял от 1 года до 16 лет. Мальчиков в данном исследовании было 94 (62,6%), а девочек - 56 (37,4%). Все дети были распределены на следующие возрастные группы: I группу составили 50 (33,3%) детей, возраст которых составлял от 1 до 3 лет - 50(33,3%), II группу составили 50 (33,3%) детей в возрасте от 4 до 7 лет, и в III группу вошли еще 50 (33,3%) детей в возрасте от 8 до 16 лет.

Для исследования были использованы рекомендованные ВОЗ-ом тест – системы ИФА IgG–антител к кори и IgG-антител к краснухи. Интерпритация результатов осуществлялась по окончательному значению оптической плотности: <0,1-0,2- IgGантитела-негатив; >0,2- позитив.

Мы исследовали состояние возникающего специфического иммунитета против кори в зависимости от возраста ребенка.

У детей всех возрастных категорий уровень титра специфических положительных антител к вирусу кори оказался высоким. При этом наиболее низкий уровень антител наблюдался в группе детей 1-3 лет - 84,1% случаев, тогда как среди детей 2 и 3 групп данный показатель составил 93,5% и 98,4% случаев. Это было обусловлено слабым уровнем развития иммунной системы у детей раннего возраста [110]. Аналогичная картина наблюдалась при сравнении групп детей из сельской местности и проживающих в городе ($p>0,05$). Было выявлено, что состояние иммунной защиты против вируса кори у данных детей было высоким, при этом среди детей, проживающих в городе он оказался выше, чем проживающих в сельской местности (92,0% и 89,6%, соответственно). Это может быть обусловлено неблагоприятными материально-бытовыми условиями, социальным фактором, большой рождаемость детей в семьях на селе, а также недостаточным уходом за детьми.

Было установлено, что состояние специфического иммунитета к вирусу краснухи находилось на высоком уровне, как среди городских, так и среди сельских детей. Это обусловлено тем, что в Республике Таджикистан регулярно, начиная с 2000 года, проводится вакцинация и ревакцинация детей против кори; а в 2004 году также проводилась дополнительная медицинская иммунизация (ДМИ) детей против кори, а в 2009 году – против краснухи и кори из-за возникших эпидемий данных заболеваний. На сегодняшний день крупномасштабная вспышка указанных патологий маловероятна, но при этом сохраняется риск инфицирования среди невакцинированных детей. С целью поддержания иммунитета среди жителей страны к вирусу кори и краснухи на высоком уровне в дальнейшем рекомендуется проведение иммунизации двумя дозами противокоревой и противокраснушной вакцины, что позволит эффективно реализовать проводимую в нашей стране программу «Вакцинопрофилактика».

Позитивный уровень специфических антител к вирусу кори у ЧБД города и села во всех возрастных группах по сравнению с контрольной группойвысокий ($P<0,01$),а негативные ниже ($P<0,01$), однако на селе все показатели снижены по сравнению с городом ($p>0,05$).

По данным полученных результатов частота IgG антител к вирусу краснухи в городе был достаточно высокий (p<0,01), что говорит об эффективной выработки иммунитета. Эти дети были с лёгкой и средней тяжестью заболевания, а процент негативных антител наблюдались в основном у больных с тяжёлой степенью и по сравнению с контрольной группой были они достоверно высокими (P<0,001).Часто болеющие дети с негативными антител могут заболеть корью или краснухой, поэтому они должны быть взяты под строгий клинико-серологический контроль и необходимо им проведение дополнительной медицинской иммунизации.

Показатели специфических антител на селе были ниже, чем в городе, но они статистически не значимы (p>0,05) и это, по-видимому, связано с тем, что заболевания у ЧБД на селе протекает тяжелее, в связи с более тяжелым контингентом детей и с отягощенным преморбитным фоном (гипотрофия, рахит).

В 2004 и 2007 году в Республике Таджикистан отмечалась вспышка кори и краснухи, поэтому всем детям о 1 до 16 лет в 2009 году была проведена дополнительная вакцинация краснушно-коревой вакциной. Нами отмечена положительная динамика: снизилось количество заболевших корью и краснухой за последние годы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокий процент серонегативных к вирусу кори и краснухи могут привести к развитию заболевания у часто болеющих детей в возрасте от 8 до 16 лет. Следовательно, часто болеющим детям каждые 5 лет необходимо проводить вакцинацию краснушно-коревой вакциной.

В связи с тем, что ЧБД из-за частых заболеваний не проводились профилактические прививки в декретированные сроки, разработаны мероприятия предварительной подготовки к вакцинации. Под нашим наблюдением находились 86 часто болеющих детей из города и 80 из села с различными соматическими заболеваниями, которым определялся иммунитет без и после предварительной подготовки к вакцинации.Уровень специфического иммунитета у ЧБД при всехсоматическихзаболеваниях по сравнению с контрольной группой снижен, особенно у детей с пневмонией (66,8%); сочетанной патологией (67,0%),

аллергическими заболеваниями (66,0%). Иммунный ответ по данным позитивных показателей к вирусу кори - 68,2% и 64,2%, и к вирусу краснухи 71,2% и 70,3% в пределах защитного, но они значительно ниже в сельской местности, чем в городе, статистически не значимы. Это подтверждается и негативными данными, как в городе, так и в сельской местности - высокие ($p<0,001$).

В группе детей, которым была проведена предварительная подготовка у ЧБД как в городе, так и на селе иммунный ответ повысился к кори и краснухе по сравнению с группой которым не была проведена предварительная подготовка, что подтверждается статистически значимым повышением позитивных показателей ($p<0,001$) и снижением негативных($p<0,01$), что говорит об эффективности предварительной подготовки.

Таким образом, ЧБД нуждаются в проведении предварительной подготовки к вакцинации, так как она эффективна и дает положительную динамику.

Для профилактики детских заболеваний внедряется всё большее число новых и улучшенных вакцин [16,40,48, 252, 253]. Использование комбинированных вакцин является практическим способом преодоления введения многократных инъекций, особенно при проведении первичных серий иммунизации у детей, нарушивших график вакцинации. Использование комбинированных вакцин способствует улучшению своевременного охвата профилактическими прививками. Однако, у часто болеющих детей отмечается недостаточная выработка вакцинных титров антител, поэтому необходим индивидуальный подход и тщательная подготовка к проведению вакцинации.[124]

Интерпритация результатов специфических антител против дифтерии определяли по окончательному значению оптической плотности уровни защиты: базовая -0,01 до 0,1; полная защита- >0,1; долгосрочная защита ->1,0.

После трехкратнойвакцинации пентавалентной вакциной 50 практически здоровым детям, определяли формирование специфического противодифтерийного иммунитета через 6 месяцев, через 1 год и 5 лет. Через 6 месяцев отмечалось формирование напряженного поствакцинального иммунитета, что подтверждалось высоким процентомбазовой защиты (31,0%) и

полной (45,8%). Через год статистически значимо снизилась полная защита (с 45,8%до 12,1%, p<0,001), и повысилось отсутствие защиты(с 2,6% до 55,7%, p<0,001), что свидетельствовало о снижении специфического иммунитета.

Поэтому детям в 16-23 месяца проводилась по календарю ревакцинация АКДС. Отмечено, что после ревакцинации как через 6мес,так и через один год отмечалось уменьшение отсутствие защиты (3,0% и 3,5%), и повышение базовой, полной и долгосрочной защиты (p<0,01).

В 6 лет отмечалось повышение процента детей с отсутствием защиты и снижением всех остальных показателей (23,5% против 10,1%,48,7% против 20,2%; 23,5% против 9,9%; p<0,01), в связи, с чем по календарю проводилась вторая ревакцинация АДС после которой,противодифтерийный иммунитет повысился.Однако через 5 летотмечалась тенденция к повышению негативного показателя – отсутствие защиты (30,2%), что указывало на возможность заболевания этой группы больных.

Таким образом, вакцинация пентивалентной вакциной и ревакцинация АКДС и АДС эффективны и привитые практически здоровые дети отвечают на вакцинацию формированием напряженности поствакцинального иммунитета, что соответствует данным литературы [242, 244].

Все часто болеющиедети со среднетяжёлой и тяжёлой степенью заболевания (n=92), не были вакцинированы в декретированные сроки из-за частых заболеваний. Вакцинацию проводили этим детям в интеркуррентном периоде. После трехкратной пентавалентной вакцины выработался специфический иммунитет к дифтерии у часто болеющих через 6 месяцев, но по сравнению со здоровыми детьми показатели отсутствия защиты (p<0,001) были выше, а базовая, полная и долгосрочная защита были ниже, но разница между ними статистически не значима. Через год у ЧБД значительно снизился иммунитет по сравнению с предыдущими данными (через 6 месяцев), увеличилось отсутствие защиты (69,9% против 10,3%, p<0,001), абазовая, полная и долгосрочная защита (p<0,001) были статистически значимо ниже.

При трехкратной схеме иммунизации с интервалом в один месяц, происходит повторный контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном, приводящим к более быстрому и интенсивному синтезу антител в основном класса IgG за счёт быстрого вступления в иммунный процесс В и Т- клеток памяти. Этот принцип повторных иммунизаций вошёл в основу положения о необходимости применения ревакцинаций [77].

Поэтому всем детям была проведена ревакцинация АКДС, после чего эта группа ответила выработкой противодифтерийного иммунитета, повысилась базовая, полная и долгосрочная защита ($p<0,001$) по сравнению со здоровыми, которые через 5 лет имели тенденцию к снижению и нарастало отсутствие защиты (59,8% против 55,3%), как у здоровых детей, так и у больных. В связи с чем, соответственно календарю проведена была ревакцинация АДС. Полученные результаты были такими же, как и после АКДС вакцинации, что подтверждается и другими авторами [118,222]. Через 5 лет наступило снижение иммунитета у часто болеющих значительно больше, чем у здоровых детей ($p<0,001$). Поэтому в РТ была проведена дополнительная ревакцинация АДС в 2011-2012 году.

Таким образом, проведение профилактических прививок (пентавалентной вакциной, АКДС, АДС) необходимо часто болеющим детям, они вырабатывают иммунитет, на что указывают данные базовой и полной и долгосрочной защиты, но для поддержания его необходимо проводить каждые 5 лет.

Под нашим наблюдением находились 72 ЧБД с различными нозологическими формами заболевания, в связи с чем был проведен суммарный сравнительный анализ напряженности поствакцинального противодифтерийного иммунитета у больных детей на пентавалентную вакцину, АКДС и АДС без и после предварительной подготовки. После предварительной подготовки специфический иммунитет после вакцинации увеличился на все вакцины (пентавалентная, АКДС, АДС) базовая, полная, долгосрочная защиты($p<0,001$). А отсутствие защиты уменьшилась ($p<0,001$), что указывало на необходимость проведения предварительной подготовки ЧБД перед вакцинацией. У часто

болеющих детей без предварительной подготовки иммунитет был ниже, чем после предварительной подготовки.

В ходе углубленного серологического обследования ЧБД были выявлены новые данные по формированию специфического иммунитета дополняющие данные литературы [75,91,93,191,206], которые указывают на необходимостьсоответствующихпоказаний, подбора больных и дальнейшего катамнестического наблюдения за ними.

Итак, вакцинация часто болеющих детей эффективна и безопасна. Специфический иммунитет на вакцинацию у ЧБД вырабатывается в пределах защитного, но они статистически ниже ($p<0,001$) чем у здоровых детей. Иммунизация ЧБД следует проводить всеми вакцинами календаря прививок, а также рекомендовать дополнительные прививки против гриппа, пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекции, т.к. они чаще подвержены инфицированию, чем здоровые дети. Однако в тех случаях, когда очередной эпизод респираторной инфекции или обострения основного заболевания совпадает с декретируемым сроком планового календаря прививок, требуется перенести вакцинацию на более позднее время.

Для профилактики поствакцинальных реакций, обострения основных и наслоения интеркуррентных заболеваний, необходимо проведение перед вакцинацией предварительной подготовки часто болеющим детям.

Применяемые в настоящее время комбинированные вакцины, особенно у детей с длительными и временными противопоказаниями к проведению профилактических прививок, позволяют полностью и быстро выполнить схему вакцинации, а также способствуют увеличению охвата их прфилактическими прививками. Кроме того, внедрение комбинированных вакцин приводит к сокращению инъекционной нагрузки на ребёнка (количество инъекций снижается в 2 и более раза) и хотя стоимость комбинированных вакцин выше, чем у моновакцин, они сокращают затраты на транспортировку и хранение, а также на расходные инъекционные материалы [44, 124,175,195, 241,243,252].

Таким образом, иммунопрофилактика призвана защитить детское население от инфекционных заболеваний. Данные доказательной медицины свидетельствуют о безопасности и эффективности современных вакцин у детей и использование их для первичной и вторичной профилактики как здоровых, так и у часто болеющих детей.

Тенденция к увеличению распространенности часто болеющих детей (ЧБД) определяет актуальность изучения факторов риска их развития и необходимости разработки индивидуальных программ неспецифической профилактики. К причинам развития ЧБД относят нарушение формирования анатомо-физиологических особенностей детского организма, в том числе иммунной системы, развития вторичного иммунодефицитного состояния. Выявленные нами факторы риска (неудовлетворительные материально-бытовые условия, многодетная семья, неполная семья, отягощенное течение беременности и родов и др.), как по данным обращаемости, так и целевого медицинского осмотра способствовали высокой заболеваемости с разной степенью тяжестии усугубляли клиническое течение и качество жизниособенно у детей сельской местности. Всё это способствовало снижению показателей иммунного статуса, которое ассоциирован с повышенной восприимчивостью к инфекциям и срыву компенсаторно-адаптивных механизмов организма.

Проведенное комплексное лечение и вакцинация (пентавалентная, краснушно-коревая и АКДС, АДС) часто болеющим детям достоверно повысили как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что свидетельствует о высоком иммуномодулирующим эффекте вакцин.

Отмечено, что каждая последующая вакцинация способствовала формированию специфического иммунитета против гепатита, кори, краснухи и дифтерии и в прямую зависела от кратности вакцинации и сроков после проведенной вакцинации. Большинство детей вакцинацию перенесли хорошо, но у детей с лёгкой степенью отмечалась преимущественно, местная реакция, а у больных со средне-тяжелой и тяжелой степенью наряду с местными отмечались общие, токсические, обострение основного и наслоения интеркурентных

заболеваний.Реакции преимущественно наблюдались у часто болеющих детей села, что связано с наличием более тяжёлого контингента. Группе детей, которым не могли провести вакцинацию в декретированные сроки и интеркуррентном периоде, из-за частых респираторных заболеваний, проводилась им предварительная подготовка, которая способствовала снижению поствакцинальных реакций ($p<0,001$).

У ЧБД идет формирование специфического иммунитета на все используемые вакцины, но показатели ниже, чем у практически здоровых детей. Однако в группе детей после проведенной предварительной подготовки сероконверсия позитивных антител выше по сравнению с детьми без предварительной подготовки ($p<0,01$) и контрольной группы ($p<0,001$).

Иммунизацию часто болеющим детям следует проводить всеми вакцинами календаря прививок, а также рекомендовать дополнительные прививки против гриппа, пневмакокковой, диарейной инфекции, так как они чаще подвержены инфицированию, чем здоровые дети. Однако в тех случаях, когда очередной эпизод респираторной инфекции или обострение основного заболевания совпадают с декретируемым сроком планового календаря прививок, требуется перенести вакцинацию на более позднее время в период ремиссии.

Катамнестическое наблюдение ЧБД в течении 5 лет показало достоверное снижение специфических антител против гепатита, кори, краснухи и дифтерии. Это диктует основание каждые 5 лет проводить дополнительную медицинскую иммунизацию детям группы высокого риска с предварительной подготовкой до вакцинации, что будет способствовать снижению уровня инфекционных заболеваний.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. В процессе проведенного исследования было отмечено, что на селе (56,2%) часто болеющих детей достоверно больше, чем в городе (43,8%), что связано с более поздней обращаемостью за медицинской помощью. [12-А, 16-А]

2.У женщин с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом, беременность часто сопровождалась осложнениями (угроза прерывания, воспалительные заболевания половых органов и др.), что приводило к несоответствию зрелости плаценты к сроку гестации, формированию плацентарной недостаточности, патологии пуповины и течения родов. Всё это способствовало к запаздыванию созревание иммунной системы плода и нарушению функционирования респираторного, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем. [1-А, 8-А, 21-А]

3.По структуре заболеваемости у ЧБД отмечались бронхолёгочная патология, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, аллергические, хронические заболевания лор-органов и сочетанная патология. Характерной особенностью заболеваний у часто болеющих детей являлась высокая частота их возникновения и склонность к затяжному и рецидивирующему течению вплоть до непрерывно-рецидивирующего у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью. [2-А, 19-А, 30-А]

4.У часто болеющих детей до вакцинации пентавалентной, АКДС и АДС, и краснушно-коревой вакциной по сравнению с практически здоровыми детьми отмечается достоверное снижение уровня Т- и В – лимфоцитов, IgA,M,G, что сопряженное с частой вирусной антигенной стимуляцией, истощающей иммуно-регулирующие механизмы и требующие иммунокоррегирующей терапии. [6-А, 18-А, 31-А]

5**.**Степень нарушения качества жизни, как в целом, так и отдельных его компонентов значимо отличается при различных соматических и хронических заболеваниях может служить интегральным критерием состояния здоровья детской популяции, основанным на субъективной оценке физического,

психологического и социального благополучия, и широко использоваться в педиатрической науке и практике. [13-А, 19-А, 29-А]

6. У часто болеющих детей после введения пентавалентной и АКДС вакцин в отличие от практически здоровых детей нами отмечались помимо местной аллергической и общие реакции.Припроведение краснушно-коревой вакцинации отмечались специфические реакции. [4-А, 7-А, 11-А]

7.Частота поствакцинальных реакций у ЧБД села выше, чем у городских ассоциированные с более высоким удельным весом сопутствующей соматической патологии. Предварительная подготовка уменьшает удельный вес поствакцинальных реакций у ЧБД. [14-А, 18-А]

8**.** Проведенное серологическое исследование показало, что иммунитет против гепатита, кори, краснухи и дифтерии у практически здоровых детей после вакцинации в различные возрастные периоды и по регионам выше, что связано с проведенной дополнительной иммунизации против кори в 2007 году, против кори и краснухи в 2009 году и против дифтерии в 2012 году. У часто болеющих детей города и села формируется специфический иммунитет, который, однако, не достигает показателей контрольной группы. [2-А, 6-А, 12-А]

9**.**Катамнестическое наблюдение ЧБД в течении 5 лет показало достоверное снижение специфических антител против вирусного гепатита, кори, краснухи и дифтерии, требующее проведения каждые 5 лет дополнительной иммунизацию детям группы высокого риска с предварительной подготовкой до вакцинации [9-А ,14-А, 15-А,]

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При организации педиатрической службы необходимо брать на диспансерный учет ЧБД с высокой степенью риска по частой заболеваемости.
2. Женщинам детородного возраста, имеющих факторы риска на этапе планирования семьи, при постановке на учёт в центрах репродуктивного здоровья, должны проводиться своевременные лечебно-профилактические мероприятия с целью уменьшения внутриутробных и послеродовых заболеваний у детей.
3. Выявленные нарушения КЖ детей различныхмедико-социальных групп, из числа часто болеющих свидетельствуют о необходимости включения этого показателя в программу их обследования для оптимизации медицинской помощи данного контингента.
4. Часто болеющим детям перед вакцинацией во-избежании развития поствакцинальных реакций необходимо проведение комплексного обследования и проведения предварительной подготовки.
5. Необходимо учитывать все виды реакции на пентавалентную, АКДС, АДС, краснушно-коревую вакцину, выяснить причины их возникновения, проводить своевременную терапию, и учитывать при последующей вакцинации.
6. Учитывая, что со временем напряжённость иммунитета снижается, необходимо каждые 5 лет всем детям, включая часто болеющих, проводить дополнительную медицинскую иммунизацию против вирусного гепатита, кори, краснухи и дифтерии, что будет способствовать снижению уровня инфекционных заболеваний.

Список литературы

Список использованных источников

[1] Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты, пути оздоровления: метод.рекомендации./ В.Ю.Альбицкий, А.А. Баранов.- Пермь, 1986.-86 с.

[2] АфиногеноваВ.П.Иммунотерапия: механизм действия и иммунокорригирующих препаратов. // В.П. Афиногенова, И.В. Лукачев, В.П. Костинов./ Лечащий врач.-2010.-№4.-С. 9-12

[3] Бабаян М. Л. Часто болеющие дети: проблемы терапии острых респираторных инфекций у детей// М.Л. Бабаян / Медицинский Совет.- 2014 .-14.-С.11-13

[4] Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей / Т.И. Гаращенко [и др.]// Вопросы современной педиатрии .- 2015. -Т. 2, № 5. – С. 7-14.

[5] Балмасова И.П. Вирусно – бактериальные инфекции как глобальная проблема современной медицины./ И.П Балмасова., Е.С Малова., Р.И Сепиашвили// Вестник Российского университета дружбы народов.Медицина. -2018 , Т22 (1) .-С.29-42.

[6] Беляева И.А. Новые подходы к коррекции дисфункций желудочно-кишечного тракта у новорожденных/И.А.Беляева, Г.В. Яцык, Н.Д.Одинаева// Гастроэнтерология.-2010.-№4.-С.14-18.

[7] Белозерских А.Н. Особенности родительского отношения к часто болеющим детям воспитывающихся в замещающей семье. / А.Н. Белозерских //Материалы конференции.-2017.-С.67-69.

[8] Блат С.Ф. Микробиоценоз кишечника и иммунитет/ С.Ф. Блат, А.И. Хавкин// Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2011.-№1.-С.32-34.

[9] Бокова Т.А. Герпесвирусные инфекции у детей. Современные возможности терапии ./ Т.А. Бокова// Лечащий врач .-2015. -№6. -С.37-40.

[10] Боярская Л.Н. Современные представления о рекуррентных респираторных инфекциях у детей раннего возраста (обзор литературы /Л.Н. Боярская, Ю.В. Котлова, Т.С. Герасимчук //Современная педиатрия.- 2011.-№ 6(40).-С.194-197.

[11] Бучкова Т.Н. Своевременность проведения вакцинации против кори, краснухи и паротита вакциной Приорикс детей с отклонениями в состоянии здоровья /Т.Н.Бучкова, Н.И.Зрячкин, С.А.Хмилёвская// Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии.-2014.-Т.5, № 3.-С.47-49.

[12] Вакцинация часто болеющих детей отечественной паротитно-коревой вакциной// И.Л. Соловьева [и др.]/ Ульяновский медико-биологический журнал. -2013.- 2.-С.20 - 24.

[13] Василевский И.В. Иммуногорегирующая терапия в педиатра: позиция клинического фармаколога. //Вопросы организации и информатизации здравоохранения.-2019.-№1.-С.72-79

[14] Виферон в терапии гриппа и других НР вирусной – вирусно бактериальной этиологии у детей./ Осидак Л.В. Образцова Е.В.Головачева Е.Г.Афанасьева О.И. и др//Детские инфекции .-2012.-Т.11 (1).-С 44-50.

[15] Витаутас Усонис Часто болеюжщие дети: современно состояние проблемы/ //Медицинский совет .-2018.- №2.- С.86

[16] Внебольничные пневмонии у детей: диагностика и лечение/Н.В.Короид [и др.]// РМЖ .-2011 .- № 22.- С.69-77.

[17] Возможности бальнеотерапии в медицинской реабилитации детей, часто болеющих Острыми респираторными заболеваниями./ Ю.В. Никитюк. [и др.]// Вестник востановительной медицины .-2019.-№4 .-С.. 59-63

[18] Возможности препаратов природного происхождения и симптоматической терапии профилактике воспалительных заболеваний глотки у детей / Е.Ю.Радциг [и др.]// Вопросы соврменной педиатрии.- 2011 .-№10 .-С.5-9

[19] Восстановительная терапия часто болеющих детей./ О.П. Бодаревская [и др.]// . Детская медицина Северо – Запада.- 2018.-Т.7№1.-С.43-49

[20] Вспомогательная иммунотерапия у пациентов с иммунодефицитом и часто болеющих детей/ М.Ю.Елисеев [и др.]// Справочник поликлинического врача.-2010.-№9.- С.7-14.

[21] Гаращенко Т. И. Тактика ведения детей с сочетанной патологией лимфоглоточного и аллергией./ Т. И..Гаращенко //Детская отоларингология .-2011.-№1.-С. 64-68

[22] Гинниятова З.М., Габдуллина К.Т. К вопросу психологических особенностей детей часто болеющих респираторными заболеваниями./ З.М. Гинниятова, К.Т. Габдуллина. //Башкирский журнал.-2018.-№2.-С.65-70

[23] Голюжченко О. А. Обоснование метода оцеки индивидуальной предрасположенности к острым инфекциям детей группы диспансеного наблюдения (часто болещие дети)/ / О. А Голюченко// Вестник ВГМУ.-2015.-Т.14(5).-С.60-69

[24] ГруздеваО.В. Возможности и механизмы компенсаторного развития часто болеющих детей старшего дошкольного возраста./ О.В. Груздева., Е.В Улыбина., О.В. Вербианова// Детские инфекции.-2017..-№ 4..-С.38-42

[25] Демиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой haemophilus influenzae типа b: методическаие рекомендации./ Е.Б.Ежлова [и др.].- МР., 2010.- 20с.

[26] Дерманян А.С. Совершенствование методов диагностики и лечения острых тонзиллитов у детей . Автореферат,дисюж канд.мед. наук М.2010

[27] Забелина Т.А. Часто болеющие дети /обзор литературы// Педиатрия.-2012.-№3.-С.143-200.

[28] Зайцева О.В. Реккурентные респираторные инфекции; можно л и предупредть? / О. В. Зайцева // Уральские вести-2015.- 94 (32).-С. 185-92

[29] Зайцев А.А. Фармакотерапия острых респираторных ви русныхи нфекции . / А.А .Зайцев.// Терапевтический архив.- 2013.-№ 85 (3).-С. 102-6

[30] .Иванова Н.А Иммунный статус у детей.// РМЖ.- 2012.-№1.- С.25-32.

[31] Измайлова С.Х. Опыт применения селенсодержащих препаратов у часто болеющих детей./ С.Х. Измайлова. Л.М Адилова.// Вестник КазНМУ .-2017.-№2.-С. 96

[32] Иммуномодуляторы и вакцинация..Руководство / М.П. Костинов, И.Л. Соловьёв.//М..-2015.- 372с

[33] Индукция эффекторов врожденного адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного альфа 2 при респираторных инфекциях у беременных. /М.П. Костинов[и др.].//. Журнал микробиологии иммунобиологии и эпидемиологии .- 2017.-№.2.-С. 38-47

[34] Использование бактериофагов для эрадикации streptococcus pnevmonae при локализации носоглотки у часто болеющих детей./ Р.А Исаева [и др.] // Медикаль.- .2018.-2(22).-С.-65-

[35] Казумян М.А. Современный взгляд на проблему * дети с рекурентными инфекциями(часто болеющие дети) и их иммунный статус/ М.А. Казумян, А.В Васеленок, Е.Д. Теплякова.//Медицинский вестник Юга России.- 2018.-№9,(3).-С.37-43

[36] Казберюк Н.А. К вопросу о критериях определения категории «часто болеющие дети» /Н.А. Казберюк, Л.Н.Корнеева// Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер.межд.науч.-практ..конф..-2013.-С.26-29.

[37] Калматов Р.К. Изменение показателей поверхностного натяжения биологических сред excnj болеющих детей и детей с бронхиальной астмой/Р.К Калматов., Г.Л.Белов, Л.М Джумаева.//Вестник новых медицинских технологии ..-2016.-Т.23.,№4.-С.112-118-48

[38] Карпова Н. Генетические основы низкой противоинфекционной защиты у часто болеющих детей Забайкалья / Н.Карпова, М. Малежник, Л.Малежник // Здоровье и болезнь.-2012.-№5 (107).-С.132-135.

[39] Каплина С.П. Эффективность вакцинации у часто болеющих детей с патологией центральной нервной системы// С.П. Каплина, Н.В. Скрипченко, С.М.Харит / Ж. Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2015.-2.-С.76-79

[40] Книгина О.Н. Европейская неделя иммунизации: итоги и проблемы/ О.Н.Книгина, Н.А.Шарабакина, Н.А.Цветкова// Медицинский альманах.-2012.-№3(22).-С.161-165.

[41] Клинические особенности течения кори на современном этапе/ Л.Н.Мазанкова [и др.]// Педиатрия.-2013.-Т.92,№1.-С.18-22

[42] Клинические рекомендаии (Острый тонзиллофарингит) Национальная медицинская ассоциация отриноларинголов ..-2016.-127с.

[43] Ковалевский В.А. Особенности взаимосвязей материнского отношения и мелкой моторики часто болеющих детей раннего возраста.-/В.А. Ковалевский //Вестник красноярского государственного педагогического университета имени А.П.Астафьего.-2019.-47(1).-С.108.-112

[44] Коленова И.Е. Альтернативные методы реабилитации часто болеюжщих детей .// И.Е.Коленова //Поликлиника .-2015,Т .4-3.-С. .58-59

[45] Конова О.М.Часто болеющие дети. Взгляд физиотерапевта// О.М. Конова, Е.Г. Дмитриенко, И.В. Давыдова/ Pediatric pharmacology.- 2012.- 9 (6).-С. 95–99.

[46] Коровина Н.А. Оптимизация вакцинации часто болеющих детей / Н.А. Коровина А.Л. Заплатников, Ю.Ю. Фисенко// Вопросы современной педиатрии.- 2015.-Т. 4, №2.-С. 92-96.

[47] КорнееваО.В. Протоколы диагностики и лечения острых тонзилитов / О.В Корнеева.. Н.А. Дайхес,. Д.П. Полякова.//РМЖ.- 2015.-№ 6.-С. 37-11

[48] Кравченко Л.В. Ообенности цитокинового статуса у детей первых месяцев жизни с генерализованной цитомегаловирусной инфекцией/ Л.В.Кравченко, А.А.Афонин// Педиатрия.-2011.- Т.90, №1.-С.39-43.

[49] Латышева Т.В. Сравнительная оценка эффективности Гроприносинар и общепринятой терапии у пациентов часто и длительно болеющих респираторно вусными заболеваниями / Т.В. Латышева., К.С..Павлова //Клиническая фармакология и терапия .-2016 .-Т.25.(4).-С. 36-40

[50] Лечение и профилактика острых респираторных инфекций у часто болеющих детей /А. А. Знаменская [и др.]//Детские инфекции:мат.интеракт.

межд.. симпоз. на 11-м Конгрессе педиатров-инфекционистов.-2011.- Т.1.- С. 65–67.

[51] Литвицкий П.Ф. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. /П.Ф. Литвицкий, Т.Г. Синельникова // Вопросы современной педиатрии.- 2015. - Т. 8, №2. - С. 59-67.

[52] Лыткина И.Н. Современные особенности эпидемиологии коревой инфекции в условиях мегаполиса/ И.Н.Лыткина, А.М.Запольских// Педиатрия.-2013.-Т.92,N.1.-С.15-19.

[53] Майоров Р.В. Снижение частоты респираторных заболеваний у часто болеющих детей, на уровне врача педиатра./ Р.В Майоров. // Тверский медицинский журнал.-2019.-№2.-С.46-51

[54] МаксимоваС.М. Цитомегаловирусная инфекция. Особенности клинического течения у детей раннего возраста / С.М.Максимова, И.Г.Самойленко, Л.Д.Никонец// Здоровье ребёнка.-2010.-№6(27).-С.1-7

[55] Максимова А.В. Аллергические реакции к компонентам вакцин в обосновании тактики профилактической вакцинации чувствительных вакцин./ А.В. Максимова., Ю.С. Смолкин // Педиатрия.- 2019.-№3.-С. 24-32

[56] Маланичева Т.Г. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей/ Т.Г. Маланичева., Е.В. Агафонова / Детские инфекции.-2018.- №4.-С.38-43

[57] Марданлы С.Г. Разработка иммуноферментных тест-систем для диагностики краснухи / С.Г.Марданлы, Е.А.Амелина, Р.Р.Гафаров// Ж.Инфектологии.-2011.-Т.3, №3.- С.73-77.

[58] Маркун Т.А. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика./ Т.А.Маркун.-СПб.: М.,2012.-С.150-170.

[59] Малахов А.Б. Основные направления совершенствования вакцинопрофилактики управляемых инфекций у детей и подростков/ А.Б.Малахов, С.М.Харит// Педиатрия.-2010.-№5 (56).-С.32-38.

[60] Маркеры нарушений регионарного мукозального иммунитета у часто болеющих детей с патологией мирдалин и аденоидов./ Т.А. Нагаева //Вестник СурГУ. Медицина.-2018.-№1 (35).- С.64-9 .

[61] Машкова Т.А. Место топической Иммунокорригируюей терапии в профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей./ Т.А. Машкова, А.В. Исаев, А.Б. Мальцев//. Вестник ВГУ, серия химия, биология фармация .-2018.- №3.- С.232-236

[62] Место иммуномодуляторов в лечении заболевании ЛОР органов / А.И. Крюжков. //Медицинский совет.-2016.-№2.-С. 68-73

[63] Минина Е.Н. Физическая реабилитация часто болеющих детей среднего дошкольного возраста с использованием психоматорной коррекции и массажа./ Е.Н Минина.//Научный вестник крыма.- 2018.- №1(12).- С.1-9

[64] Назарова Е.В. Аллергические реакции на вакцины/ Е.В. Назарова // Эффективная фар макотерапия.- 2016.-№ 24.-С.. 10-3

[65] Нестерова И.В. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоцированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей /.И.В. Нестерова, С.В. Ковалева// Эффективная фармакотерапия. Аллергология и и ммунология .-2013.-№ .1 (27) .-С.26-32

[66] Нелюбин В.Н. Иммуногетичесие особенности развития хронического воспаления у больных с гастродуодеальной патологией, обусловленной Хелиобактер пилори и вирусами гриппа. Дисс,док мед, наук.М. 2011. 34с.

[67] Новые подходы в терапии рецидивирующих респираторных инфекции у детей./ В.И. Панорова [и др.]// Детские инфекции..-2011.-№3.-С. 55-58.

[68] Оценка уровня иммунитета к вирусу кори и краснухи у населения Республики Таджикистан /А.Х.Тишкова [и др.]// Краевые аспекты инфектологии: научн. практ. конф. НИИПМ.-Душанбе,2011.-С.193-198.

[69] Особенности изучения иммуногенности бактериальных вакцин в клинических исследованиях / В.Н.Икоев [и др.]// Биопрепараты.-2013.-№1.-С.6-11.

[70] Особенности иммунитета часто болеющих детей и ли транзиторные нарушения/Т.А .Чеботарева [и др.]// Российский вестник перинатологии и педиатрии/- 2010.-№ .55 (4) .-С.70 -74

[71] Особенности цитокинового статуса у часто болеющихдетей/ Ж.О. Сарбасова. [и др.]// Медицина Алматы).- 2018.-№5.-С.191-194

[72] Опыт применения АКДС- гексавакцины на базе отделения вакцинопрофилактики детей с отклонения в состояни здоровья/ Т.А. Гречуха [и др.]//ФГБНУ Научный центр здоровья детей. Педиатрическая фармакология .-2014.-№ .11 (4).-С.78-83

[73] Пампура А.Н. Пищевая аллергия у детей раннего возраста ./ А.Н. Пампура,. Е.Е. Варламова, Н.Г.Конюкова// Педиатрия .-2016.-№ 95 (3).-С. 152-7

[74] Пискунова А.С., Эффективное применение эфирных масел для лечения и профилактикми острых респираторных инфекций у часто болеющих детей// А.С., Пискунова , С.А. Кириллина//. Практика педиатра.-2018.-№3.-С.65-68

[75] Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекции на фоне интерфонотерапии /. А.П. Мещерякова. [и др.]// Вопрос гинекологии, акушерства и перинатологии .-2014 ,.-№13 (2).-С.44-46. .

[76] Пошина Е.П. Особенности мукозальной защиты у часто и длительно болеющих детей// Е.П., Пошина, Т.А. Серова, И.В. Бишева// Российский аллергический журнал.-2016.-№4.-С 166-169

[77] Причины роста заболеваемости корью в России в период элиминации инфекции./Н.Т.Тихонова [и др.]// Педиатрия.-2013.-Т.92,N.1.-С.9-13

[78] Проектирование здоровье формирующей технологии физического воспитания для часто болеющих детей младшего школьного возраста.// С.С. Иванова., [и др.]// Физическая культура -2019.-№4.-С.78-82.

[79] Просекова Е.В. Клинико лабораторный алгоритм диагностики аллергичского ринита /. Е.В. Просекова,. С.Ю. Нетесова,. В.А..Сабынич //Дальневосточный мед.ицинский.- журнал.- 2012.-№3.-С. 76-8

[80] Рязанцева С.В. Хронические заболевания Лор-органов у детей: дифференцированные схемы лечения и профилактики обострений./С.В.

Рязанцева, И.А.Тихомиров//В помощь врачу.- Сант-Петербург,2014.-С.125-129.

[81] Романцов М,Г. Часто болеющие дети медико психологическо е сопровождение, оздоровление и адаптация к образовательному учреждению/ М,Г. Романцов// Вестник науки и образования.-2016.- 8(20).-С. 74-80 .

[82] Рубан А.П. Анафилаксия и вакцинация: риски и реалии/ А.П. Рубан А.Н, .Пампура//.Россискй вестник перинатологии и педиатрии.-2018.- 63 (4) .-С.15-22.

[83] Реабилитация часто и длительно болеющих девочек подростков с нарушением менструального цикла на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани/./ Р.Ф., Махмутов [и др.]///Психиатрии и медицинской психологии .-2019.-1(45).-С.62-69

[84] Самсыгина Г.А. Проблемы диагностики и лечения, часто болеющих детей на современном этапе/Г.А. Самсыгина, Г.С.Коваль // Педиатрия.- 2010.-Т.89, №2. -С.137-145.

[85] Самсыгина Г.Л. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта у детей / Г.Л.Самсыгина// Педиатрия.-2012.-Т.91,№2 .-С.45-48.

[86] Светлова З.В. Иммуномодуляторы в педиатрии/ З.В. Светлова// Российские аптеки.-2012.-№3.-С.7-9.

[87] Свистушкин В.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии / В.М. Свистушкин., Д.М. Местафаев //Вопросы инфекции.- 2014,22 (26)

[88] СемириковВ,В. .Влияние селективной и массовой стратегии иммунизации детей протв пневмококковой инфекции на заболеваемость и смертность. Внебольничная пневмония среди детей до 5 лет /В,В. Семириков, Е.С. Зубова, Л.С.Совронова// Педиатрическая фармакология .-2019.- 16 (4).-С.216-229

[89] Современная эпидемическая ситуация в отношении инфекций, управляемых с помощью массовой вакцинопрофилактики, в Западной

Сибири./ Русакова Е.В. [и др.]// Эпидемиология и инфекционные болезни.-2012.-№6.-С.4-9.

[90] Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций/ Т.А.Семененко [и др.]// Эпидемиология и инфекционные болезни.-2012.-№6.-С. 10-15.

[91] Селькова Е.П.. ОРВИ и грипп в помощь практическому врачу./ Е.П. Селькова,. О В Калюжин О В//.Монография.- 2015.- С.12-425

[92] Сутовская. Д.В. Сочетанное применение физиофакторов и фитотерапии в восстановительном лечении часто болеющих.детей.// Д.В. Сутовская.. А.В. Бурлуцкая /Кубанский научый медицинский вестник.- 2014.- 24 (4).-С.56-59

[93] Татаурщикова Н.С. Персонализированная иммунотерапия в фокусе часто и длитель но болеющий ребенок / Н.С. Татаурщикова. //Педиатрия .-2018.-№ 3 .-С. 50-54

[94] Таточенко В.К..Иммунпрофилактика /В.К. Таточенко , Н.А Озерцовский, М Боргес // Ж.Микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.-2018.-№3.-С.51-54.

[95] Татаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок в фокусе пернализированная иммунотерапия ./ Н.С. Татаурщикова //Педиатрия .-2018.- №4.-С .42-44.

[96] Тимошина Е.Л. Качество жизни: актуальность проблемы и характеристика качества жизни детей с бронхиальной астмой/ Е.Л.Тимошина, С.Б.Дугарова// Бюллетень сибирской медицины.-2009.-№4.-С.105-111.

[97] Тихомилов С. Беременность и хламидиоз. Хламидийная инфекция у детей (новорожденных) /С.Тихомилов// Медицинский журнал.-2012.-№2.-С. 44-47.

[98] Топтыгина А.П.Общие закономерности формирования и поддержания специфического гуморального иммунного ответа на примере ответа на вирусы кори и краснухи / А.П.Топтыгина// Инфекция и иммунитет .-2014, Т. 4, № 1, с. 7–14

[99] Улыбина Е.В.. Представление часто болеющих детей старшего дошкольного возраста о здоровье и здоровом образе жизни. Применение идей ортобиоза родителями на пути преодоления болезни детей./ Е.В. Улыбина., О.В. Груздева // Интернет журнал (Мир науки).-2018.-5 (6).-С.26-29

[100] Устинова О.Ю. Поствакцинальный иммунитет к дифтерии, кори, столбняку, коклюшу у детей в условиях воздействия химических факторов риска среды обитания /О.Ю.Устинова, В.Г.Макарова, О.В.Долгих.- Спб.: Перьм,2013.-С.27-38.

[101] Усенко Д.В. Современные представления о роли микрофлоры желудочно-кишечного тракта, ее участии в развитии инфекционных заболеваний. Возможности применения пробиотиков/Д.В.Усенко, С.В.Николаева//РМЖ. -2011.- №3.-С. 89-98.

[102] Феклисова Д.В. Острые респираторные заболевания их предупреждение у часто болеющих детей/ Д.В. Феклисова,. В.В. Колесник.//.Материалы Х1сьезда ВНОЭМП Москва.- 2017 .-С.578

[103] Филатов Т.Г. Состояние привитости у детей переболевших дифтерией/ Т.Г.Филатов, М.Л.Комисарова, С.Ф.Лукавникова // мат. VIII съезда пед. России.-Москва,2010.-С 179-182.

[104] Царев С.В. Инфекция и аллергия их взаимовлияние/.С.В Царев //РМЖ .-2016 .-23..-С.800-3

[105] Целипанова Е,Е. Эффктивность комбинированного сорбированного пробиотика у часто болеющих детей при острых респираторных заболеваниях / Е,Е. Целипанова //Материалы Х1 съезда Вноэмп.Москва.-2017.- С.19.

[106] Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология /Р.М.Хаитов // Национлальное руководство.-2014.- 656с.

[107] Часто болеющие дети/ Ж.О.Сарбасова [и др.]// Здоровье и болезни (Алмата).-2012.-№5(107).-С.111-114.

[108] Часто болеющие дети: иммунологическая концепция, профилактики гриппа и других ОРВИ /Т.А Чебатарёва [и др.]// Вестник педиатрической академии.-2011.-№3.-С.45-49.

[109] Часто болеющие дети: что еще кроме инфекций?// Д.Ю. Овсянников [и др.]/ Вопросы современной педиатрии. – 2013.- 12 (1).-С. 74–86)

[110] Черняева Т.В. Рибомунил и часто болеющие дети: что показывает опыт?/ Т.В.Черняева, А.А.Рулева, А.Л.Мукомолова// РМЖ.- 2012.-№3.-С.32-35.

[111] Часто болеющие дети: все ли решено?/А.Л. Заплатников [и др.]//Медицинский совет.-2018.- №17.-С.20-6

[112] Часто болеющие дети :взгяд врача аллерголога-иммунолога Барычева А.Ю. [и др.]// Российский Аллергический Журнал.-2016.-№2.-С.56-59

[113] Чупак Э.Л. Принципы дифференцированного подхода к наблюдению часто болеющих детей/ Э.Л Чупак., К.А. Арутинян. /Амурский медицинский журнал.-2018.-4.(24).-С.17-20

[114] ШамшеваО.В.Поствакцинальные реакции и методы их предупреждения: метод.рекомендации Практика педиатра / О.В.Шамшева.-2011.-24с.

[115] Шамшева О.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями/ О.В. Шамшева И.В. Полеско // Детские инфекции.-2014..-13(2).-С. 43-47.

[116] Шиманович В.П. Использование комбинированных вакцин в обеспечении контроля инфекционных заболеваний/В.П. Шиманович// Здравоохранение.-2013.-№5.-С.68-71.

[117] .Щеплягина Л.А. Возрастные особенности иммунитета у детей/ Л.А.Щеплягина, И.В.Круглова// РМЖ Педиатрия.-2009.-Т.17.-№21.-С.1564-1569.

[118] Эффективность иммунотропной терапии часто болеющих детей, имеющих маркеры цитомегаловирусной инфекции/В.В.Краснов [и др.]// РМЖ . -2009.- № 19.-С. 1273-1278.

[119] Этиологические аспекты проблемы часто болеющих детей с ожирением из группы экологического риска./ В.А. Попова [и др.]// Вестник ВГМУ/- 2015/- С/70-75

[120] Эффективность и безопасность препарата :ВИФЕРОН в моно и комбинированной иммунотераппии иммунокомпретированных детей с возвратными респираторными инфекциями./ И.В. Нестерова . [и др.]// Фарматека .-2017 .-4 (337).-С.54-61

[121] Часто болеющие дети и тиктика педиатра// Е.И.Юлиш, С.Я. Ярошенко/ Ж. Здоровье ребёнка.-2013.-6(49).-С. 71-75

[122] Adapting group sequential methods to observational postlicensure vaccine Safety Surveillance: Results of a Pentavalent Combination DTaP-IPV-Hib Vaccine Safety Study /J. C. Nelson, [et al.]// Am.J.Epidemiol.-2013.-Vol.177,N.2.-P.131-141.

[123] A genomics-based approach to assessment of vaccine safety and immunogenicity in children / J. Olivia, [et al.]//Vaccine .-2012.- Vol.30.-P.1865–1874.

[124] Ammoury R.F. Functional gastrointestinal disorders: past and present/ R.F Ammoury//World J Pediatr.- 2009.-Vol.5,N.2.-P.103-112.

[125] Anaphyjlacix to diphtheria, tetanus. Pertyssis Vaccines among chidren with cow s milk allergy./ J. D Kattan. [et al.]/ J Allergy Immunol 2011. 128(1) 215-218

[126] Annual influenza vaccination affects the development of heterosubtypic immunity / Rogier Bodewesa [et al.]// Vaccine.-2012.-P.453-458.

[127] Antibody persistence for 3 years following two doses of tetravalent measles–mumps–rubella–varicella vaccine in healthy children/ M. Knuf, [et al.]// Eur J Pediatr.-2012.-Vol .171.-P.463–470.

[128] Antibody and immune memory persistence after vaccination of preadolescents with low doses of recombinant hepatitis B vaccine/ V. Gilca, [et al.]// Human Vaccines.- 2010.-Vol.6, N.1.-P. 212-218.

[129] Antibody persistence of two pentavalent DTwP-HB-Hib vaccines to the age of 15-18 months, and response to the booster dose of quadrivalent DTwP-Hib vaccine /H. Sharma, [et al.]// Vaccine .-2013.-Vol.31.-P. 444-447.

[130] A phase III randomized, controlled study to assess the immunogenicity and tolerability of DTPw-HBV-Hib, a liquid pentavalent vaccine in Indian infants /H. Sharma, [et al.]// Vaccine.-2011.-Vol. 29.-P. 2359-2364.

[131] Are we hitting immunity targets? The 2006 age-specific seroprevalence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus in Belgium /H. Theeten,[et al.]// Epidemiol. Infect.-2011.-Vol. 139.-P. 494–504.

[132] Associations Between Demographic Variables and Multiple Measles-Specific Innate and Cell-Mediated Immune Responses After Measles Vaccination/ B.J. Umlauf, [et al.]// Viral mmunology.-2012.-Vol.25, N. 1.-P. 29–36.

[133] Assessment of Serologic Immunity to Diphtheria-Tetanus- Pertussis After Treatment of Korean Pediatric Hematology and Oncology Patients /H.J. Kwon, [et al.]// Korean Med Sci.- 2012.-Vol. 27.-P. 78-83.

[134] Aypak C. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children/C. Aypak, A. Yuce, H.Yıkılkan// Eur J Pediat.-2012.-P.-1-6.

[135] Bacterial interference in upper respiratory tract infections: A systematic review/ M. Benninger, [et al.]//Am J Rhinol Allergy.-2011.-Vol. 25.-P. 82-88.

[136] Bergfors E. . Sixt-four children with persist itphin nodul and contract allergy to alluminium after vaccion. with aluminium adsorbeв vaccines – prognosis abd outcome after booster vaccination./ E.Bergfors, B. Trollfors //Eur I. Pediatric .-2013.-172(2) .-P.171-7,

[137] Bielicki J. A. Timing of Measles Immunization and Effective Population Vaccine Coverage /J. A.Bielicki, R. Achermann,C. Berger//Pediatrics.-2012.-Vol.130.-P.600-608.

[138] British Sociy for allergy and Clical Immunology guideliny for the management of egg allergy./ AT Clark [et. al.]// l Clin Experement .Allergy .-2010 .-40(8) .-P.1116-29

[139] Both CD4+ and CD8+ Lymphocytes Participate in the IFN-γ Response to Filamentous Hemagglutinin from Bordetella pertussis in Infants, Children,

and Adults/V. Dirix, [et al.]//Clinical and Developmental Immunology.-2012.-Vol.10.-P.1-9

[140] BSACI Rekommen dacionsfor Combined Measles.Mumps and Rubella(MMR)/ T.Cilbert . [et al.].//.Hong Kong Instute Allergy .-2017.-10.-P. 24-9

[141] C4 a deficiency in children and adolescents with recurrent respiratory infections /L. Kainulainen, [et al.]// J. Human Immunology.-2012.-Vol. 73.-P. 498–501.

[142] Clinical Utility of Rome Criteria Managing Functional Gastrointestinal Disorders in Pediatric Primary Care/Primavera G., [et al.]//Pediatrics.-2010.- Vol.125, N.1.-P.155-162.

[143] Clinical and Immunologic Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunodeficiency and Respiratory Complications / M. Aydogan, [et al.]//J Investig Allergol Clin Immunol.-2012.- Vol. 18,N.4.-P. 260-265.

[144] Clinical Practice Guideline for diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis/ ST Shulman [et. al.]//.- 2012 .- 56 (5).-P.1440-56

[145] Clinical Characteristics of Human Bocavirus Infections Compared With Other Respiratory Viruses in Spanish Children / C. Calvo, [et.al.]// The Pediatric Infectious Disease Journal.-2008.-Vol.27, N. 8.-P.677-680.

[146] Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB)/ E. S. Bar-On, [et al.]//Cochrane Acute Respiratory Infections Group- 2012.-Vol. 10.-P.1002-1005.

[147] Comparison of risk factors for recurrent respiratoryinfections between urban and rural preschool children inYiwu, China / Y. Zou**,** [et.al]//World J Pediatr .-2012.-Vol.-8(2).-P.145-150.

[148] Comparative immunogenicity and safety of different multivalent component pertussis vaccine formulations and a 5-component acellular pertussis vaccine in infants and toddlers: A randomized, controlled, open-label, multicenter study/ A.Chatterjee, [et al.]// Vaccine .-2012.-Vol.-P.3360-3368.

[149] Comparing respiratory virus burden among infants across emergency care and in-patient settings./ AdrianTrenholme, [et.al]// J.Eur Resp. 2016.-48.- P.60

[150] Correlation Between Rubella Antibody Levels and Cytokine Measures of Cell-Mediated Immunity /P. K. Tosh, [et al.]// Viral Immunology.-2009.- Vol.22, N. 6.-P. 451–456.

[151] DennehyP.H. Effects of vaccine on rotavirus disease in the pediatric population / P.H.Dennehy // Wolters Kluwer Health .-2012.-Vol.24, N.1.-P.76-84.

[152] Deogaonkar. R .Systematic review of studies evaluating the broader economic impact of vaccination in low and middle income countries/R.

[153] Deogaonkar , R. Hutubessy, I. Putten //BMC Public Health.-2012,-12:878 doi:10.1186/1471-2458-12-878.

[154] Dhillion S. DTPa-HBV-IPV/Hib Vaccine (Infanrix hera^{TM}) A Review of its Use as Primary and Booster Vaccination/ S.Dhillion// Adis Drug Evaluation.-2010.-Vol.70(8).-P.1021-1058.

[155] Diagnosing Pediatric Functional Abdominal Pain in Children (4–15 Years Old) According to the Rome III Criteria: Results From a Norwegian Prospective Study/ H. Helgeland, [et al.]// Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.- 2009 .-Vol.49.-P.309-31.

[156] Doolittile JM . Polymicrobial infection and bacterium mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis. / JM Doolittile //Mbio /-2014/-(3)/-P.;1015-14

[157] EAA MolecyiIar Allergology Users. / D. Guide. [et al.]// Pediatric Allergy and Immunolog y 2016 .-(27).- (Supl. 23).-P. 1-250.

[158] Efficacy and safety of ribosome-component immune modulator for preventing recurrent respiratory infections in socialized children/ A. Fiocchi,[et al.]// Allergy and Asthma Proceedings.-2012.-Vol.33.-P.197-204.

[159] Enterovirus infections in young infants. Are children still protected by maternal antibodies? / L. Salur, [et al.]//Human Vaccines.-2011.-Vol.7,N.9.- P.966-971.

[160] Estrogen increases the severite of anaph ylax in female mice th roungh

[161] Enhanced endo thelial nitric oxidy synthase expression and niric oxide production /V. Hox [et al.]// .I ALlerguuy Clin Ammunol.- 2015.- 135 (3) .- P.729-36.

[162] Factors associated with acute respiratory illness in day care children /K.Hatakka, [et al.]// Scandinavian Journal of Infectious Diseases- 2010; Vol. 42.-P. 704–711.

[163] Farshad N. Respiratory Viruses in Hospitalized Children with Acute Lower Respiratory Tract Infections, Mazandaran Province, Iran/N. Farshad, MJ Saffar, AR Khalilian // Indian Pediatrics.-2018.-Vol. 591.-P.590-592

[164] Flagstad G. Faecal calprotectin concentrations in children with functional gastrointestinal disorders diagnosed according to the Pediatric Rome IIIcriteria/ G. Flagstad, H. Helgeland, T.Markestad // Acta Pediatrica .-2010.- Vol. 99.-P.734–737.

[165] Frampton J.E. $DTaP_5$-IPV-Hib Vaccine (Pediacel) /J.E.Frampton// Pediatr Drugs.-2011.-Vol.13(6).-P.401-415.

[166] Functional Gastrointestinal Disorders:Neonate/Toddler /P. Hyman, [et.al.]// Gastroenterology.-2016.-Vol.130.-P.1519–1526.

[167] Functional Gastroduodenal Disorders/T.Nicholas,[et.al.]// Gastroenterology.-2009.-Vol.130.-P.1480-1489.

[168] Functional Gastrointestinal Disorders, Gastroesophageal Reflux and Neurogastroenterology: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ C.Di Lorenzo, [et al.] // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.-2014.- Vol.39.-P.616–625 .

[169] Functional Defecation Disorders in Children: Comparing the Rome II with the Rome III Criteria/ Burgers R., [et al.]//J Pediatr.- 2012.Vol.161,N.4.- P.615-620.

[170] Gastric Myoelectrical Activity in Healthy Children and Children withFunctional Dyspepsia /D.Z. Chen, [et al.]// Digestive Diseases and Sciences.-2009.- Vol. 43, N. 11.-P. 2384-2391.

[171] GriffithsU. K. Incremental system costs of introducing combined DTwP-hepatitis B-Hib vaccine into national immunization services in Ethiopia/U.K. Griffiths, V. S. Korcz.V., D. Ayalew.// Vaccine.-2009.-Vol. 27.-P. 1426-1432.

[172] Gupta S.K. Introduction of *Haemophilus influenza* type b(Hib) as Pentavalent (DPT-HepB-Hib) Vaccine in Two States of India /S.K.Gupta, S.Sosler and C.Lahariya// Indian Pediatrics.-2012.-Vol.49.-P.707-709.

[173] Hepatitis B immune memory in children primed withhexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study/A. R. Zanetti, [et al.]//J.Lancet Infect Dis.-2010/-Vol.10.-P. 755-761.

[174] Hepatitis B immunity in adolescents and necessity for boost vaccination: 23-20 years after nationwide hepatitis B virus vaccination program in Taiwan/J. J.Y.Lua, [et al.]// Vaccine.-2009.-Vol. 27.-P. 6613–6618.

[175] High Incidence of Recurrent Wheeze in Children With Syndrome With and Without Previous Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection / L. P. Beatrijs, [et al.]//The Pediatric Infectious Disease Journal.-2010.-Vol.29, N.1.-P.39- 42.

[176] Hypesensitivity reactions to the Sabin vaccine in children With cows allergy. / Pari si CAS [et al.]// Milk. Clin Experiment Allergy.- 2013 .-43(2)..-P.249-54

[177] Hypersensitivity to Quail Egg Proteins.;;What About Hen Egg.; S /Micozzi. [et al.]// J.Invest Allergol Clin Immunol/- 2016.- 26(5).- P.316-8,

[178] Idebtificazion of allegegens in chicken meat allergy. / E.Gonzalez-Manc al [et. al.]// Allergol Clin Immunol .-2011.- 21 (4).-P. 326-7

[179] 1mmunity status of adults and children against poliomyelitis virus type 1 strains CHAT and Sabin(LSc-2ab) in Germany /M. Eggers [et.al.]//BMC Infectious Diseases.- 2010.-Vol. 10:347.-P.1-9.

[180] Immediate hypersensitiwity reakct ions following monovalent 2009 pandemic Influenza A (HINI) vaczines.; reports to VAERS./ N .A. Halsey [et.al.]//Vacczine.- 2013.- 31(51).-P. 6107-12.

[181] Immdiate Hypersensitivity to Polyethylene Glicols and Polisorbates More Common Than We Have Reecognized. O Allergy Clin Immunol.; /Ir CA Stone [et al.]///In Practict .-2018.- 20(12).-P.340-346

[182] Immunogenicity and Safety of a DRaP-IPV//PRP˜˜TVaccine (Pentaxim) Booster Dose During the Second Year of Life in Indian Children Primed with the Same Vaccine/ AKDutta, [et al.]// Indian Pediatrics.-2012.-Vol.49.-P.793-798.

[183] Immunogenicity and Safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated *Haemophilus lnfluenzae* type b polysaccharide for primary vaccination at 2,3,4 or 3,4, 5 months of age in infants in /R. C. Li, [et al.]// Vaccine.-2011.-Vol. 29.-P. 1913-1920.

[184] Immunogenicity and Safety of a Pentavalent Diphtheria, Tetanus, Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, *Haemophilus lnfluenzae* Type b Conjugate Combination Vsccine (Pentaxim ^{TM}) with Hepatitis B Vaccine/ AK Dutta,[etal.]// Indian Pediatrics.-2009.-Vol.46.-P.975-982.

[185] Immunizing school-age children and adolescents: Experience from low- and middle-income countries/M. S. Mackrotha, [et al.]//J.Vaccine 2010.-Vol. 28.-P.1138–1147.

[186] Immunological impact of an additional early measles vaccine in Gambian children: Responses to a boost at 3 years/ J.Njie-Jobe, [et.al.]//Vaccine.-2012.-Vol. 30,N.15.-P. 2543–2550.

[187] Immune memory to hepatitis B virus in 4–9-year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa- HBV-IPV/ Hib vaccine/M. Zinke, [et al.]// Human Vaccines.-2009.-Vol. 5, N.9.-P.592-598.

[188] Immunization coverage and immunity to diphtheria and tetanus among children in Hyderabad, India /M.J.Murhekar, [et al.]// Journal of Infection.-2009.-Vol.58.-P. 191-196.

[189] Immunomodulatory effect of pleuran (β-glucan from Pleurotus ostreatus) in children 2 with recurrent respiratory tract infectionsQ13 /M.Jesenak, [et.al.]// International Immunopharmacology.-2012.-P.5-9.

[190] Incidence and natyral of hens egg allergy in the first 2 years of life-the Europrevall birth cohort study./ Daki P Xepapa. [et.al.]// Allergy /-2016./- 71(3) /-P.350-7

[191] Infant Rotavirus Vaccination May Provide Indirect Protection to Older Children and Adults in the United States/B.A. Lopman, [et al.]//JID.- 2011 Vol.-204.- P.980-986.

[192] Influence of host genetic variation on rubella-specific T cell cytokine responses following rubella vaccination / I. G. Ovsyannikovaa, [et al.]//Vaccine.- 2009.-Vol.27,N.25-26.-P. 3359-3366.

[193] Influenza Vaccination in Young Children Reduces Influenza-associated Hospitalizations in Older Adults, 2002–2006./ S. A. Cohen, [et.al.]// J Am Geriatr Soc. -2011.-Vol. 59,N.2.-P.327–332.

[194] International Consensus (ICON).allegis raktions to vaccines / S.Dreskin[et al.]// Word Allergy Organisacion .- 2016 .-9(1).- P.32-38

[195] Ioannou G.N.Hepatitis B Virus in the United States: Infection, Exposure, andImmunity Rates in a Nationally Representative Survey/ G.N.Ioannou //Ann Intern Med. -2011.-Vol.154.-P.319-328.

[196] Kabra S. K Antibiotics for preventing complications in children with measles/S.K.Kabra, R. Lodha/ Cochrane Acute Respiratory Infections Group.- 2011.-Vol.-10.-P.1465-1468

[197] Kelso J.S, Safety of influenza vakcines / J.S, Kelso// Cur Opin Allergy Clin Immunol /-2012 /-12(4) /-P.;383-8.

[198] King K. Global justic and the proposed ban on thimerosal- containing vaccines/ K King S K M Paterson, Green.S.;G //Pedatrics/- 2013/-31,(1).-P. 154-6

[199] Kurugol Z. Immunity against diphtheria among children and adults in Izmir, Turkey/ Z. Kurugol, L. Midyat, E. Turkog // J.Vaccine.- 2011.-Vol.29.-P. 4341–4344.

[200] Levy O. Innate Immune memory implicatation for development of pediatric

[201] Immunomodulatory agents and adyuvfvanted vaccines/ O. Levy, M. P. Netea// Pediatr Res.- 2014 .-75- (1-2).-P. 184 -188

[202] 208.Leiva L.E. Recurrent Respiratory Infections, Specific Antibody Deficiencies, and Memory B Cells. / L.E. Leiva ,H. Monjure , R. U. Sorensen//J Clin Immunol.-2013.-33(1).-P.57-61.

[203] Little P..Antibiotic strategies for acute sore throat: a prospective observational cohort study. / P. Little., B. Struart., R. Hobbs //The lancet infectious diseases, early online publication 2014; doi10.1016/s1473-3099(13)70294-9

[204] Long-term persistence of IgE anti-influenza A HIN1 virus antibodies in serum of children and adults following influenza A vaccination with subsequent H1N1 infection: a case study/Smith-Norowit T.A., [et al.]//Journal of Inflammation Research.-2012.-Vol.5.-P. 111–116

[205] Long -term Persistence of IgE Anti-Influenza Virus Antibodies in Pediatric and Adult Serum Post Vaccination with Influenza Virus Vaccine / Smith-Norowitz T.A., [et al.]//International Journal of Medical Sciences tertilrlfeiclcieces.-2011.-Vol. 8,N.3.-P.239-244.

[206] Long-term immunogenicity and immune memory after two doses of a combined hepatitis A and B vaccine children1 to 11 years of age/ Damme P., [et al.]// The Pediatric Infectious Disease Journal.-2011.- Vol. 30, N. 8.-P703-705.

[207] Lot-to-lot consistency study of the fully liquid pentavalent DTwP-HepB-Hib vaccine Quinvaxem demonstrating clinical equivalence, suitability of the vaccine as a booster and concomitant administration with measles vaccine/ S.Aspinall, [et al.]// Human Vaccines and immunotherapeutics.-2012.-Vol.8:8.-P.1109-1118.

[208] Mansbach J.M.Respiratory viruses in bronchiolitis and their link to recurrent wheezing and asthma/ J.M. Mansbach and C. A.Camargo//Clin Lab Med.-2009.-Vol. 29, N.4.-P.741–755.

[209] Management of Acute Pharingitis in children : summary of the Italian Institute of health guidelines./E Chiappini, [et al.]// Clin Ther.- 2012.- 34(6).-P.1442-58/

[210] Measles Elimination in the Americas: A Comparison Between Countries With a One-Dose and Two-Dose Routine Vaccination Schedule /A. E. Sever, [et al.]// The Journal of Infectious Diseases.- 2011.-Vol. 204.-P.748–755.

[211] Michel J.P. Promoting Life Course Vaccination / J.P. Michel and P. O. Lang// Rejuvenation Research.-2011.-Vol. 14, N. 1.-P.75-81.

[212] Microbiology of Bronchoalveolar Lavage Fluid in Children With Acute Nonresponding or Recurrent Community-Acquired Pneumonia: Identification of Nontypeable Haemophilus influenzae as a Major Pathogen/I. De Schutter, [et al.]//Microbiology of CAP in Children d CID.- 2011.-Vol 52.-P. 1437-1444.

[213] Multiscate analysis of independent Alzheimers Cohort Finds Disruption, of Molecullar, Genetic, and Clinicfl Networks Clinicfl Networks by Human Herpesnirus.Neuron / A. Heinrich , [et al.]// Eur Resp.J.- 2018.- 99(1).-P.64-82

[214] Moraxella catarrhalis decreases antiviral innate immune responces ny down regulation of EDK3 via ingibition of p53 in human bronchifk epithelial cells./ A/Heinrich, [et al.]////FASEB /- 2016.-30(6).-P. 2426-34

[215] Neonatal BCG vaccination induces IL-10 production by CD4+ CD25+Tcells./ T. Akkoc, [et al.]// Pediatr Allergy Immunol.-2010.-Vol. 21.-P. 1059–1063.

[216] Nieman D.C. Ingestion of micronutrient fortified breakfast cereal has no influence on immune function in healthy children: A randomized controlled trial/D.C. Nieman, D. A. Henson and W. Sha// Nutrition Journal.- 2011.-Vol. 10,N.36.-P.1-5.

[217] Ovalbuni contektent of 2010-2011infl uenza vaccines./ K K McKinney [et al.]//.A.Allergy Clin Immunol .-2011.- 127(6).-P.1629

[218] Pathogesis of Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia: the role of PVL and influenza coinfextion. / B..Lofferl. [et al.]// Expert Rev Anti Infect Ther .- 2013.- 11(10).-P.1041-51.

[219] Pediatric Chronic Lower Respiratory Disorders:Microbiological and Immunological Phenotype /S. Bugin, [et al.]// Pediatric Pulmonology.-2012.- Vol. 10.-P.1-9.

[220] Pertussis Circulation Has Increased T-Cell Immunity during Childhood More than a Second Acellular Booster Vaccination in Dutch Children 9 Years of Age/ Schure R., [et. al.]//Pertussis Vaccination in Dutch 9-Year-Old Children.-2012.-Vol. 7.-P.1-9

[221] P4 medicine how systems medicine will transform the healthcare sector and cocie / M. Flores [et al.]// Future Med .-2013.-10 (6).-P. 565-76.

[222] Pitmana R.J. Estimating the clinical impact of introducing paediatric influenza vaccination in England and Wales/ R.J. Pitmana, L.J. Whiteb, M. Sculphera //Vaccine.-2012.-Vol.30.-P.1208-1224

[223] Presence of immune memory and immunity to hepatitis B virus in adults after neonatal hepatitis B vaccination /C.L. Zhua,[et. al.]// J.Vaccine.-2011.Vol. 29.-P. 7835– 7841.

[224] Pruikkonen H. Risk factors for croup in children with recurrent respiratory infections: a case-control study / H.Pruikkonen, T. Dunder, M. Renko// Paediatric and Perinatal Epidemiology.-2018.-Vol.23.-P.153–159.

[225] Rammohan A. Paternal education status significantly influences infants' measles vaccination uptake, independent of maternal education status /A.Rammohan1, N. Awofeso, R. C. Fernan// BMC Public Health.- 2012.-Vol. 12.-P.1-7.

[226] Rates of Positive Blood, Urine, and Cerebrospinal Fluid Cultures in Children Younger Than 60 Days During the Vaccination Era / E.J. Morley, [et. al.]// Pediatric Emergency Care .-2012.- Vol. 28, N.2.-P.125-130.

[227] Recurrent respiratory infections and phagocytosis in childhood/ Don M.,[et. al.]//Pediatrics International.-2017.-Vol. 49.-P. 40–47.

[228] Redding G.J. Chronic respiratory symptoms and diseases among indigenous children/ G. J. Redding, A.C. Byrnes// Pediatr Clin N Am.-2009.-Vol.56.-P. 1323–1342.

[229] Report B. Effect of Season of Inoculation on Immune Responseto Rubella Vaccine in Children / B. Repor / Journal of Tropical Pediatrics.- 2011.-Vol. 57, N. 4.- P.299-302

[230] Rick of anaphylax alter va cxination in children and adults / M M Mc Neiil , .,[et. al.]//A.Allergy Immunol.- 2016.-137 (3).-P. 868-78.

[231] Rodriguez L.Malnutrition and Gastrointestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem/ L .Rodriguez, E.Cervantes, R. Ortiz //Int. J. Environ. Res. Public Health.-2011.-Vol.8.-P.1174-1205.

[232] Role of Rhinovirus C Respiratory Infections in Sick and Healthy Children in Spain/ C,Calvo,[et. al.]//Pediatr Infect Dis J.-2010.- Vol.29.-P.717–720.

[233] Safety and Immunogenicity of 2 Mixed Primary Infant Immunization Schedules of Pentavalent Diphtheria, Tetanus,Acellular Pertussis,Inactivated Poliomyelitis, and *Haemophilusinfluenzae* Type b Vaccines at 2, 4, and 6 Months of Age/ J. M. Langley [et.al.]// Pediatr Infect. Dis J.-2012.-Vol.31.- P.189 -192.

[234] Safety and immunogenicity of single dose of tetanus–diphtheria (Td) vaccine among non/partially immune children against diphtheria and/or tetanus, Hyderabad, India, 2007/S. Bitraguntaa,[et.al.]//J.Vaccine.-2010.-Vol.28.-P. 5934-5938.

[235] Safety, immunogenicity and immediate pain of intramuscular versus subcutaneous administration of a measles–mumps– rubella–varicella vaccine to children aged 11–21 months / M. Knuf, [et. al.]// Eur J Pediatr.-2010.-Vol.169.-P. 925–933.

[236] Safety of live altenuated influenza vaccine in uong people with egg allergy multic etre prospective cohort study / P I Turner [et.al.]//.BMI.- 2015.- 351.-P. 696

[237] Sicherer P. Food Allergy.; a reviw and update on epidemiology pathogenesis. Diagnosis.; prev ention and managemen./P Sicherer, P. Sampson //J.Allergy Clin Immunol.- 2018 .-141.-P .906-20.

[238] Scheifele. D.W. Cellular Immunity as a Potential Cause of Local Reactions to Booster Vaccination With Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Antigens/ W.D. Scheifele, J. J. Ochnio, S. A. Halperin// The Pediatric Infectious Disease Journal.-2009.- Vol. 28, N. 11.-P.985-989.

[239] Schmid D.A. Development and introduction of a ready-to-use pediatric pentavalent vaccine to meet and sustain the needs of developing countries-

Quinvaxem: The first 5 years/ D.A.Schmid, A.Macura-Biegun,M.Rauscher// Vaccine.-2012.-Vol.30.-P.6241-6248.

[240] Serologic testing to verify the immune status of internationally adopted children against vaccine preventable diseases/ M. A. Staata, [et. al.]//Vaccine.- 2010.-Vol. 28,N.50.-P.7947–7955.

[241] Somasundaram V. H. Salivagram revisited: justifying its routine use for the evaluation of persistent/recurrent lower respiratory tract infections in developmentally normal children / V.H.Somasundaram, P. Subramanyam, S. Palaniswamy// Ann Nucl Med.-2012.-Vol.26.-P.578–585.

[242] Strategic Planning for Measles Control: Using Data to Inform Optimal Vaccination Strategies / E. Simons, [et. al.]// The Journal of Infectious Diseases. - 2011.-Vol.204.-P.28–34.

[243] Sulphurous water inhalations in the prophylaxis of recurrent upper respiratory tract infections/ A. Salami, [et. al.]// International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.-2008.-Vol. 72.-P. 1717-1722.

[244] T-Cell Responses in Children to Internal Influenza Antigens, 1 Year After Immunization With Pandemic H1N1 Influenza Vaccine, and Response to Revaccination With Seasonal Trivalent–inactivated InfluenzaVaccine /T.Lambe, [et. al.]//The Pediatric Infectious Disease Journal.-2012.-Vol.31,N.6.-P.86-91.

[245] The efficacy of Pelargonium sidoides in the treatment of upper respiratory tract infections in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy /T. Patiroglu, [et.al.] //Phytomedicine .-2012.-Vol.19.-P. 958– 961.

[246] The effect of mass immunisation campaigns and new oral poliovirus vaccines on the incidence of poliomyelitis inPakistan and Afghanistan, 2001–11: a retrospective analysis/K. M O'Reilly,[et.al.].// Lancet.-2012.-Vol. 380.-P. 491–98

[247] The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and nonatopic children / E. A. F. Simo, [et. al.]//J .Allergy Clin Immunol.-2010.-Vol.126, N.2.-P.256-262.. The prevalence of Hepatitis B Virus Infection in

the United States in the Era of Vaccination/ A. Wasley,[et.al.]//JID.- 2010.- Vol.202.-P.192-201.

[248] The seroepidemiology of pertussis in NSW: fluctuating immunity profiles related to changes in vaccination schedules./H.E. Quinn, [et. al.]// NSW Public Health Bulletin. -2011.-Vol.22.-P. 224-229.

[249] The state of vaccine confidence 2016 global insights through a 67-country survey/ Larsonet Ebio [et. al.]// Medicine .-2016.- 12.-P.295

[250] Two additional factors in the association between overweight and childhood asthma: Inhaled corticosteroids and recurrent respiratory infections / M. Silvestri, [et. al.]// Pediatrics International.-2012.-Vol.54.P.- 170–171.

[251] Vaccination of the tgg allergis individ. Austra lian Society of Clinical Immunology / T.Jacqueline, [et. al.]// Allergy.- 2017 .-45(29).-P.431-5

[252] Value of the Likert Dyspepsia Scale in Differentiation of Functional and Organic Dyspepsia in Children / O. Canan, [et. al.]// JPGN.-2011.-Vol. 52N. 4.-P.392-398.

[253] Wu. P.Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma / P. Wu and T. V. Hartert// Expert Rev Anti Infect Ther.- 2011.-Vol.9,N.9.-P. 731–745

Список публикаций соискателя учёной степени доктора медицинских наук

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Новикова О.Г. Влияние фоновых состояний и очагов хронической инфекции на формирование контингента часто болеющих детей /О.В.Новикова, Г.С.Мамаджанова// Вестник Авиценны («Паёми Сино»).-Душанбе.- 2006.- №1-2.- С.67-69.

[2-А] Ёдгорова М.Д. Характеристика специфического иммунного ответа детей с гипотрофией, получивших полный курс вакцинации против гепатита В и других инфекций /М.Д.Ёдгорова, Г.С.Мамаджанова// Вестник Авиценны («Паеми Сино»). - Душанбе.- 2007.- №3-4.-С.155-158.

[3-А] Мамаджанова Г.С. Факторы риска по развитию цитомегаловирусной инфекции и их клинические особенности / Г.С.Мамаджанова, Н.Ш.Самиева, Н.Д.Саидмурадова// Вестник Авиценны («Паеми Сино»). - Душанбе.-2008.-№4.-С.71-74.

[4-А] Мамаджанова Г.С. Клинические особенности часто болеющих детей /Г.С.Мамаджанова // Вестник Авиценны («Паеми Сино»).- Душанбе.-2011.-№1.-С.70-75.

[5-А] Основные факторы риска, предрасполагающие к развитию рахита /Г.С.Мамаджанова и др.// Вестник Авиценны («Паеми Сино»). -Душанбе.-2011.-№1.-С.84-87.

[6-А] Мамаджанова Г.С. Сравнительный анализ формирования противокоревого иммунитета у часто болеющих и практически здоровых детей раннего возраста /Г.С.Мамаджанова, Ф.М.Тишкова/ /Здравоохранение Таджикистана.- Душанбе.-2011.-№2.-С.71-75.

[7-А] Мамаджанова Г.С. Влияние вакцинации на состояние здоровья часто болеющих детей /Г.С.Мамаджанова// Здравоохранение Таджикистана.Душанбе.-2011.-№3.- С.61-65.

[8-А] Умарова З.К. Клинико-иммунологические особенности хронической патологии носоглотки и иммунотерапия у часто болеющих детей /З.К.Умарова,

Г.С.Мамаджанова, С.Ф.Хайдарова// Вестник Авиценны («Паеми Сино»).-Душанбе.-2012.-№1.- С.121-124.

[9-А] Мамаджанова Г.С. Формирование специфического и поствакцинального иммунитета у детей с аллергодерматозами, вакцинированных пентавалентной вакциной/ Г.С.Мамаджанова, З.К. Умарова, У.Х. Рахимова// Здравоохранение Таджикистана. -Душанбе.-2013.-№1.- С.52-56

[10-А] Мамаджанова Г.С. Оценка уровня иммунитета к дифтерии у здоровых и часто болеющих детей./Г .С. Мамаджанова// Здравоохранение Таджикистана. -Душанбе.- 2013.-№2.-С.64-68.

[11-А] МамаджановаГ.С. Влияние краснушно-коревой и пентавалентной вакцинации на состояние здоровья часто болеющих детей /Г.С.Мамаджанова, З.К.Умарова, М.Д. Ёдгорова// Вестник Авиценны («Паеми Сино»). -Душанбе.-2013.-№2.-С.144-148.

[12-А] Мамаджанова Г.С. Факторы риска, клиника, диагностика и лечение часто болеющих детей /Г.С.Мамаджанова, З.К.Умарова// Вестник педагогического университета .- 2014.- №2(57).-С.177-182.

[13-А] Умарова З.К. Оценка качества жизни часто болеющих детей / З.К. Умарова, Г.С.Мамаджанова // Вестник педагогического университета .-2014.-№2(57).-С.166-177.

[14-А] Мамаджанова Г.С. Иммунная система часто болеющих детей (обзор литературы) /Г.С.Мамаджанова // Вестник педагогического университета .-2014.-№2(57).-С.257-260.

[15-А] Мамаджанова Г.С. Формирование специфического иммунитета к вирусам кори и краснухи у здоровых детей. /Г.С.Мамаджанова// Здравоохранение Таджикистана.-Душанбе.-2014.-№2.-С.68-72.

[16-А] Умарова З.К. Иммунный статус у детей с атопическим дерматитом страдающих хламидийной и цитомегаловирусной инфекцией./ Г.С.Мамаджанова, У.Х.Рахимова, С.Ф. Хайдарова, З.Р. Рахматуллоева// Вестник педагогического университета .-2014.-№5(60).-С.173-175.

[17-А] Умарова З.К. Опыт Вакцинации детей с аллергодерматозами в различные периоды заболевания./З.К.Умарова, Г.С.Мамаджанова, У.Х.Рахимова// Вестник педагогического университета .-2014.-№5(60).-С.176-180.

[18-А] Мамаджанова Г.С. Формирование специфического иммунитета против гепатита «В» у часто болеющих детей / Г.С. Мамаджанова// Вестник Авиценны («Паеми Сино»).- Душанбе.-2015.- №2.-С.109-113.

[19-А] Ёдгорова М.Д. Особенности клинико-лабораторной характеристики парвовирусной инфекции В./ М.Д.Ёдгорова, Г.С.Мамаджанова, К.С.Олимова// Вестник педагогического университета .-2015.-№2(66).-С.311-315.

[20-А] Хайдарова С.Ф. Клинические проявления локализованных форм респираторной хламидиозной инфекции./ С.Ф.Хайдарова, Г.С, Мамаджанова, З.К.Умарова// Здравоохранение Таджикистана.-Душанбе.-2015.-№1.-С.77-79.

[21-А] Мамаджанова Г.С. Вакцинопрофилактика у часто болеющих детей с респираторными аллергозами/ Г.С.Мамаджанова// Вестник педагогического университета .-2015.№2 (66).-С.145-148.

[22-А] Мамаджанова Г.С. Напряжённость специфического имунитета к вирусу кори и краснухи у практически здоровых детей/ Г.С.Мамаджанова // Вестник педагогического университета .-2015.-№3 (68).-С.141-144.

[23-А] Мамаджанова Г.С. Факторы риска, способствующие развитию и клиническим проявлениям цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста/ З.К. Умарова// Здравоохранение Таджикистана.-2016-№2 (232).-с.31-36

[24-А] Мамаджанова Г.С. Некоторые клинико - иммунологические аспекты у часто болеющих детей с гипотрофией/З.К. Умарова ,М.Д.Ёдгорова, М.П. Носирова// Вестник Авиценны Паёми Сино .-2017.-№2.-С. 67-71.

[25-А] Мамаджанова Г.С. Топическая терапия атопического дерматита у детей /Г.С.Мамаджанова// Здравоохранение Таджикистана.-2018.-№3.-с.38-43

[26-А] Мамаджанова Г.С. Арзёбии инкишофи чисмони ва психоори дар кудакони зуд-зуд беморшаванда ва кудакони солим // Авчи Зухал.-2018.- №3.-С56-59

[27-А] Мамаджанова Г.С. Лечебные, профилактические, и оздоровительные мероприятия ЧБД//: Авчи Зухал.-2019.- №1.-С.34-38.

[28-А] Мамаджанова Г.С. Гизо ва табобати кулакони дорои ихтилолхои функсионалии хозима// М. Авчи Зухал.-2019.-С. 34-35

[29-А] Мамаджанова Г.С. Особенности клиники и лечение кишечных и внекишечных проявлений лямблиоза у детей// Г.М. Саидмурадова, Г.С.Мамаджанова// Здравоохранение Таджикистана.-2020.-№2.-с.50-54

Статьи и тезисы в сборниках конференции

[30-А] Новикова О.В. Профилактические и лечебные мероприятия у часто болеющих детей./О.В.Новикова, Г.С.Мамаджанова// Учебно-методические разработки для студентов, магистров. -Душанбе; 2006.-35 с.

[31-А] Мамаджанова Г.С. Противовирусные препараты в лечении и профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей/ Г.С. Мамаджанова, Н.Ш.Абдуллаева, С.Ф.Хайдарова // Вклад ТГМУ в подготовку кадров, медицинскую науку и улучшение здоровья общества. Сб. статей 57-ой год. науч-практ. конф. с межд. участием, посвящ. 70-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино. -Душанбе.- 2009.-С.38-40.

[32-А] Мамаджанова Г.С. Влияние вакцины на состояние здоровья практически здоровых новорожденных /Г.С.Мамаджанова/ Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.- Душанбе.- 2010.- №2.-С.17-20.

[33-А] Мамаджанова Г.С. Состояние здоровья и реактивность часто болеющих детей лечебные, профилактические и оздоровительные мероприятия /Г.С.Мамаджанова// Педиатрия и детская хирургия Таджикистана. - Душанбе.- 2010.-№4-С.20-25.

[34-А] Мамаджанова Г.С. Часто болеющие дети / Г.С. Мамаджанова// Учебно-методические разработки для студентов, магистров. - Душанбе.- 2010.- 20 с.

[35-А] Клинические особенности и комплексная терапия часто болеющих детей страдающих функциональными нарушениями желудочно-кишечного

тракта/ Г.С.Мамаджанова, и др.// Педиатрия и детская хирургия Таджикистана.-Душанбе.-2011.-№2 (10) .-С.17-21.

[36-А] Хотамова М.Н. Клинико-лабораторные особенности периода ранней адаптации новорожденных детей от матерей с патологией органов мочевой системы / М.Н.Хотамова, Г.С. Мамаджанова, Х.Д.Аминов // Мать и дитя .-Душанбе. -2011.-№4.-С.74-78.

[37-А] Мамаджанова Г.С. Актуальные вопросы бронхолегочной патологии у детей /Г.С. Мамаджанова // Учебно-методические разработки. Душанбе.- 2011.-31с.

[38-А] Мамаджанова Г.С. Комплексная терапия часто болеющих детей /Г.С.Мамаджанова/ /Роль медицинской науки в оздоровлении общества. Сб. тез. 59 год. научно-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвященная 20-летию государ. независимости. РТ.- Душанбе.-2011.- С.151-152.

[39-А] Physical development and structure of the disease among young children in large families of rural freas/ Mamadjanova G.S. et.al. // Abstracts of XI congress of pediatricians of Eurasian countries .-Dushanbe.-2011-P.124-125.

[40-А] Мамаджанова Г.С. Эффективность препарата «Виферон» для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей./ Г.С. Мамаджанова, З.А.Бадалова, М.М.Махмудова// Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки. Сб. тез. 60 -ой год. научно-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящ. 80-летию со дня рождения чл.-корр. РАМН, профессора Ю.Б.Исхаки.-2012.-С.257-258.

[41-А] Мамаджанова Г.С. Вакцинопрофилактика у детей. Учебно-методические разработки (для клинических ординаторов медицинских вузов). Душанбе; 2012.-31 с.

[42-А] Лечение дисбактериоза у детей /Г.С.Мамаджанова и др.// Вклад медицинских наук в практическое здравоохранения. Сб. науч.статей 61-ой год. научно-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междун.участием.-2013.-С.212-214.

[43-А] Мамаджанова Г.С. Изучение влияния пентавалентной вакцины на здоровье часто болеющих детей в интеркуррентном периоде /Г.С. Мамаджанова, З.А. Бадалова// Антибиотики и антибиотикорезистентность. Мат-лы I Среднеазиатского конгресса МАКМАХ. Медицина и экология.-2014.-№1(приложение). - 2014.- С.39-40.

[44-А] Часто болеющие дети - лечебные, профилактические мероприятия /Г.С.Мамаджанова и др.// Сб. тез. 62-ой год. научно-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвящ. 20-летию Конституции РТ. -Душанбе.-2014.- С.52-53.

[45-А] Поствакцинальные реакции часто болеющих детей /Г.С.Мамаджановой и др.// Сб. тез. 62-ой год. научно-практ. конф. ТГМУ им. Абуали ибни Сино посвящ. 20-летию Конституции РТ. -Душанбе.-2014.- С.50-51.

[46-А] Мамаджанова Г.С. Применение адаптированных детских смесей на основе сои в профилактике пищевой аллергии у детей раннего возраста /Г.С.Мамаджанова, З.К.Умарова, У.Х.Рахимова// Роль доказательной медицины в повышении качества медицинской помощи и медицинского образования. Респ. научн.-практич. конф..-Душанбе.-2014.-С.109-110.

[47-А] Мамаджанова Г.С. Клиника и лечение аномалии конституции у детей, перенесших перинатальную энцефалопатию. /Г.С.Мамаджанова и др.// Доклады Академии наук Республики Таджикистан.-2014.-Т.57, №4.-С.333-337.

[48-А] Мамаджанова Г.С. Клиника и лечение кишечного амёбиаза у детей разных возрастных групп / Г.М. Саидмурадова, Г.С.Мамаджанова// Журнал Инфектологии.-2020.-С.108-109

[49-А] Мамаджанова Г.С. Поражение центральной нервной системы при стафилококковом энтероколите у детей раннего возраста / Г.М. Саидмурадова, Г.С.Мамаджанова// Журнал Инфектологии.-2020.-С.108-109

[50-А] Мамаджанова Г.С. Фоновые состояния у детей раннего возраста усугубляющие течение бронхолегочной патологии / Г.С. Мамаджанова, З.К.

Умарова, Г.М. Саилмурадова// Глобальная экономика в XIX веке: роль биотехнологий и цифровых технологий.-2020.-С.277-279