

# ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА АНТИГЕНЫ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ГИПЕРТРОФИИ МИНДАЛИН ЛИМФОИДНОГО ГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА У ДЕТЕЙ РАННЕГО И ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Е.В. Шабалдина<sup>1</sup>, А.В. Шабалдин<sup>1,2</sup>, Г.В. Лисаченко<sup>1</sup>, М.В. Дроздова<sup>3</sup>,  
С.В. Рязанцев<sup>3</sup>, А.С. Симбирцев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Учреждение РАМН НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, г. Кемерово, Россия

<sup>3</sup> ФГУ НИИ уха горла носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГУП Гос.НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Проведено исследование особенностей иммунного ответа по показателям выработки IgG- и IgE-антител на условно-патогенную микрофлору глоточного биотопа у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими острыми респираторными инфекциями. Полученные данные сопоставлены с аналогичными результатами для условно-здоровых детей. Выявлено, что у детей основной группы в глоточном биотопе преобладали *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *P. vulgaris* и *C. albicans*. Показано, что у детей основной группы иммунный ответ по IgG типу преимущественно формировался к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *B. catharrhalis* и *H. influenzae*; а по IgE типу — к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *H. influenzae*. Отмечена роль поликлональной индукции на *S. pneumoniae* в патогенезе гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивов острых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возрастов.

**Ключевые слова:** условно-патогенная микробиота, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, atopический иммунный ответ.

## Введение

Особенности иммунного ответа на индигенную и условно-патогенную микрофлору (УПМ) в норме и при патологии активно изучаются [2]. В этой связи, особый интерес представляет ин-

дукция иммунного ответа на антигены УПМ биотопа носа и глотки. Характер обсеменения УПМ слизистых носа и глотки определяет особенности иммунологических функций клеток лимфоидного глоточного кольца [10]. Известно, что развитие гипертрофии миндалин лим-

### Авторы:

**Шабалдина Е.В.**, к.м.н., доцент, зав. кафедрой оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Кемерово;

**Шабалдин А.В.**, д.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и клинической иммунологии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, ведущий научный сотрудник Отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистой патологии СО РАМН, г. Кемерово;

**Лисаченко Г.В.**, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Кемерово;

**Дроздова М.В.**, д.м.н., заведующая детским хирургическим отделением ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург;

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург;

**Симбирцев А.С.**, д.м.н., профессор, директор ФГУП НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА РФ, Санкт-Петербург.

### Адрес для переписки:

Шабалдин Андрей Владимирович  
650003, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, КГМА, кафедра оториноларингологии и клинической иммунологии.  
Тел.: +7 951 163-90-22 (моб.).  
E-mail: weit2007@yandex.ru

поступила в редакцию 25.04.2013  
принята к печати 14.05.2013

© Шабалдина Е.В. и соавт., 2013

фоидного глоточного кольца часто обусловлено постоянно персистирующим воспалением в этих органах, которое может сопровождаться и аллергическими реакциями на антигены условно-патогенной микробиоты [4].

Другой важной проблемой педиатрической науки является выявления причин рецидивирования острых респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста, частота которых составляет 15–75% и не имеет тенденции к снижению [6, 9]. Известно, что у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца в 83% случаев непрерывно рецидивируют острые респираторные инфекции, а также в 56% случаев имеют место аллергические проявления, реализующиеся через респираторный тракт [1, 12]. С позиции клинической иммунологии эти дети имеют основные синдромы иммунной недостаточности: частая респираторная заболеваемость — инфекционный синдром, гипертрофия миндалин лимфоидного глоточного кольца — лимфопролиферативный синдром и аллергический проявления — аллергический синдром [3].

Исходя из этого, целью настоящего исследования было определение особенностей гуморального иммунного ответа на антигены условно-патогенной микробиоты, преимущественно глоточного биотопа, у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца; с дальнейшей интерпретацией данных с позиции патогенеза вторичных иммунодефицитов у детей раннего и дошкольного возрастов.

## Материалы и методы

Для выполнения поставленных задач обследовано 42 ребенка с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, частой респираторной заболеваемостью (более 5 раз в год), а также с высоким титром (КОЕ/тампон) в глоточном биотопе хотя бы одного представителя УПМ, и 41 условно-здоровых детей. Все обследованные дети находились в возрастном интервале от 2 до 6 лет.

Критериями включения в основную группу были:

1. наличие у ребенка гипертрофии миндалин глоточного лимфоидного кольца II–III степени;
2. наличие у ребенка рецидивирующих респираторных инфекций с частотой более 5 раз в год (В.Ю. Альбицкий, 1986);
3. отсутствие врожденной и хронической патологии, такой как врожденные пороки (сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, костно-мышечной систем, множественные пороки и т. д.); наследственные

ферментопатии (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина и т. д.); наследственные иммунодефициты (клеточные, гуморальные, фагоцитоза, комплемента и т. д.); хроническая патология легких (бронхоэктатическая болезнь и т. д.);

4. наличие в титре выше  $10^3$  КОЕ/тампон в глоточном биотопе хотя бы одного из перечисленных представителей УПМ: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*.

Критерии включения в группу сравнения:

1. отсутствие у ребенка гипертрофии миндалин глоточного лимфоидного кольца;
2. наличие у ребенка рецидивирующей респираторной патологии реже 4-х раз в год;
3. отсутствие врожденной и хронической патологии, такой как врожденные пороки (сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой, костно-мышечной систем, множественные пороки и т. д.); наследственные ферментопатии (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина и т. д.); наследственные иммунодефициты (клеточные, гуморальные, фагоцитоза, комплемента и т. д.); хроническая патология легких (бронхоэктатическая болезнь и т. д.);
4. отсутствие высоких титров (выше  $10^3$  КОЕ/тампон) хотя бы одного представителя УПМ.

Более 95% обследуемых в сравниваемых группах были представлены европеоидами.

Комплексное обследование включало: клинико-anamnestический метод, бактериологическое обследование, иммуно-аллергологическое обследование, статистические методы.

*Клинико-anamnestический метод* прежде всего был направлен на исследования иммунологического анамнеза и объективной оценки состояния органов периферической иммунной системы. Иммунологический анамнез оценивали по наличию отягощенной наследственности: по аллергии, иммунодефицитным состояниям, хронической респираторной патологии, аутоиммунным заболеваниям, онкологии. Учитывали частоту острых инфекций за 1 год, степень вовлеченности лимфатической системы в патологический процесс (выраженность лимфоаденопатии и наличие в анамнезе тимомегалии), а также характер аллергических проявлений (по топике: респираторный тракт, кожа, желудочно-кишечный тракт и по характеру сенсибилизации: пищевая, пыльцевая, бытовая, смешанная).

*Идентификация бактерий и вирусов.* Бактериологическому исследованию подверглись все дети, у которых проводился посев на пита-

тельные среды отделяемого носа и ротоглотки с последующей идентификацией выделенной чистой культуры микроорганизмов. Учитывалось количественное содержание микроорганизмов, рассчитанное в КОЕ/тампон, по методике, изложенной в приказе МЗ РФ № 535 от 22.04.85 г. Данное исследование проводили в бактериологической лаборатории МУЗ ДГКБ № 5 (директор — к.м.н. М.И. Ликстанов). Кроме того, у всех детей проводили исследования на наличие: вируса простого герпеса I и II типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр и хламидии пневмонии — в клетках небных миндалин и задней стенки глотки. Данный биологический материал получали с помощью зонда-щеткой, которым выполняли соскоб с небных миндалин и задней стенки глотки. Из полученных клеток выделяли ДНК, по которой проводили ПЦР-диагностику вышеуказанных возбудителей на наборах ООО «ДНК-диагностика» (Москва, Россия), по прилагаемым инструкциям.

*Иммуно-аллергологическое обследование* включало определения антител классов G и E (ATG и ATE соответственно) к антигенам УПМ, преимущественно глоточного биотопа, в иммуноферментном анализе. Панель антигенов для выявления сенсibilизации была представлена 12 показателями: *C. albicans*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *V. catarrhalis*, *H. influenzae* (ООО «Иммунотех», г. Ставрополь). Уровень сенсibilизации отражали по классам: 0 класс — ATG и ATE ниже 5 нг/мл, I класс — ATG и ATE в пределах 5–25 нг/мл, II класс — ATG и ATE в пределах 26–50 нг/мл, III класс — ATG и ATE в пределах 51–150 нг/мл, IV класс — ATG и ATE выше 150 нг/мл. При выявлении поливалентной аллергии с очень высокой концентрацией ATE проводили повторные исследования на глистную инвазию.

*Статистическую обработку* проводили с помощью пакета прикладных программ для Windows XP, Statistica 6.0. Непараметрические показатели сравнивали с помощью критерия Манна–Уитни, а параметрические — с помощью критерия Стьюдента. Исследовали корреляцию между различными показателями. Результаты считали достоверными при ошибке менее 5% [5].

## Результаты и обсуждение

По данным клинического обследования, у детей основной группы помимо респираторного синдрома имели место аллергический и лимфолифферативный синдромы. Так, аллергический диатез на первом году жизни

(эритема щек и ягодиц, гнейс, сухость кожи в области икроножных мышц, шелушение заушной области) был выявлен у всех обследованных. После года аллергический дерматит выявлялся у 37 пациентов (88,1%). В группе сравнения аллергический дерматит отсутствовал, а невыраженные проявления экссудативного катарального диатеза на первом году жизни (стойкая потница, эритема щек) были у 16 обследованных. Увеличение хотя бы одной миндалины лимфоидного глоточного кольца было у всех пациентов основной группы (100%) и встречалось у 11 пациентов группы сравнения (26,8%). Тимомегалия в анамнезе выявлялась у 17 пациентов основной группы (40,4%) и не встречалась в группе сравнения (0%).

Исследование в основной группе неинфекционной атопии, по данным ATE, показало следующее. Сенсibilизация среднего уровня к бытовым аллергенам имела место у 5 детей, что составило 12%. Дети с высоким и очень высоким уровнем сенсibilизации к бытовым аллергенам не встречались. Основным бытовым аллергеном был клещ домашней пыли. Пищевая аллергия присутствовала у 35 детей, что составило 83,3%, а третий класс атопии хотя бы к одному пищевому аллергену встречался у каждого из этих детей. Четвертый класс атопии хотя бы к одному аллергену был отмечен у 6 детей. Преимущественным был второй класс сенсibilизации. У 25 детей была отмечена аллергия к антигенам пшеницы, у 19 детей — к антигенам картофеля, у 12 обследованных — к антигенам яичного белка и у 10 пациентов — к антигенам коровьего молока. У всех 35 детей значимых аллергенов было более трех.

В группе сравнения атопическая сенсibilизация к неинфекционным аллергенам (бытовым, пищевым, пыльцевым) не превышала уровня I класса.

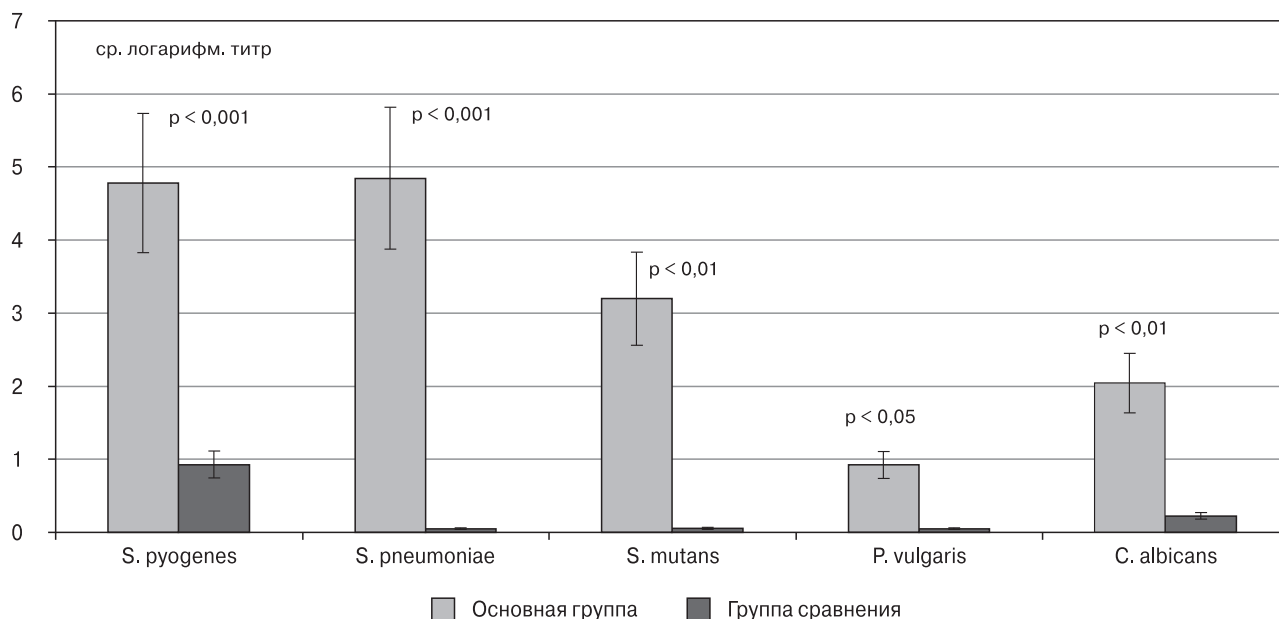
Сравнительный анализ особенностей: акушерско-гинекологического анамнеза (количество беременностей, родов, репродуктивных потерь, медицинских аборт, врожденных пороков развития плода), течения настоящей беременности (наличие угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности и гипоксии плода в первую и вторую половины беременности, оценка по шкале АПГАР при рождении), а также раннего постнатального периода (неонатальная патология, вакцинация на первом году жизни, профилактика фоновой патологии, характер вскармливания на первом году жизни) и показал отсутствие достоверных различий по частоте встречаемости выше описанных состояний

между основной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Сравнение степени сенсибилизации женщин к антигенам трансплацентарных инфекций группы TORCH показало отсутствие достоверных различий между основной и контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В тоже время отягощенность наследственного анамнеза по аллергии встречалась достоверно чаще в опыте, чем в контроле (47,3 против 28,4% в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Кроме того, при исследовании уровня экспрессии герпетических вирусов и атипичных возбудителей, таких как хламидия пневмонии, в клетках лимфоидного глоточного кольца у обследованных детей было выявлено следующее. Уровень экспрессии герпеса I и II типов, вируса Эпштейна–Барр, хламидии пневмонии у сравниваемых детей был сопоставим ( $p < 0,05$ ). В тоже время у детей основной группы достоверно высоким был уровень экспрессии цитомегаловируса в клетках лимфоидного глоточного кольца, по отношению к детям контрольной группы ( $2,1 \pm 0,4 \times 10^3$  копий/мл против  $0,7 \pm 0,1 \times 10^3$  копий/мл в группе сравнения  $p < 0,05$ ).

Тем самым было показано, что основная группа по многим клиническим проявлениям была сопоставима с группой сравнения, но такие критерии, как отягощенность наследственного анамнеза по аллергии, частая респираторная инфекционная заболеваемость, лимфопролиферативный и аллергический синдромы (по критериям включения), а также персистенция цитомегаловирусной ин-

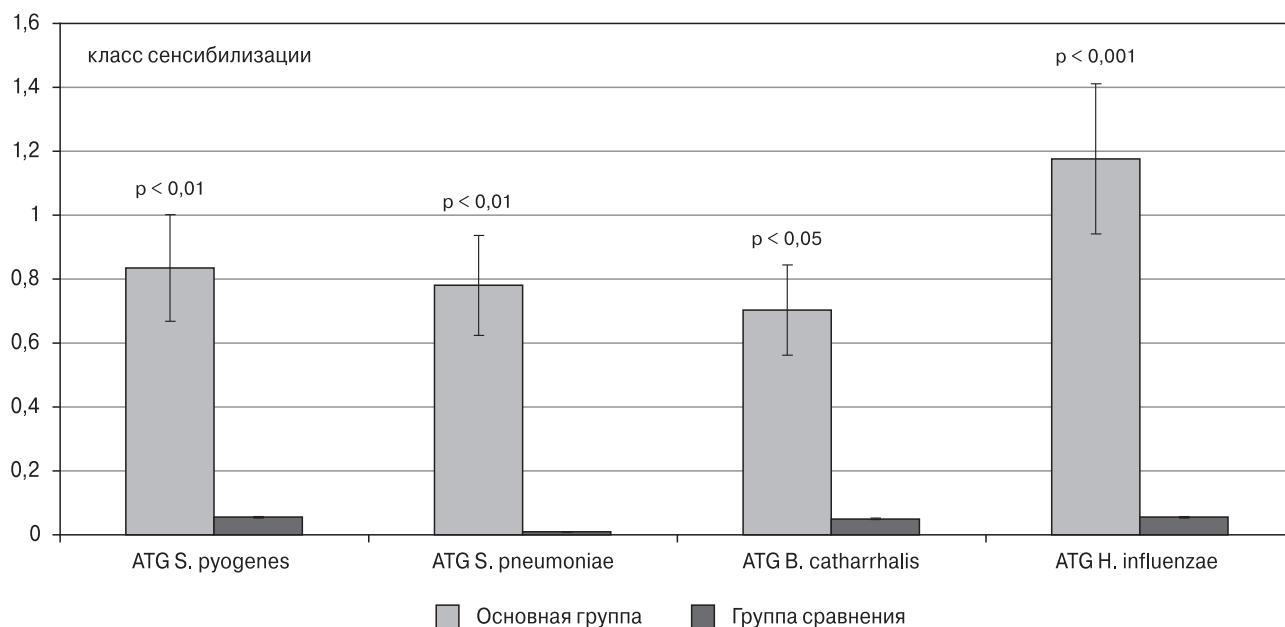
фекции принципиально разграничивали эти группы. У детей основной группы формировалась иммунопатология, и с этих позиций особое значение имели особенности гуморального иммунного ответа на условно-патогенную микрофлору глоточного биотопа.

При исследовании у детей условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа выявили, что в основной группе имела место высокая степень обсемененности глотки условно-патогенными стрептококками, протеом и грибами рода *Candida* (рис. 1). Как видно из рисунка в основной группе достоверно выше, чем в группе сравнения, имела место инфицированность детей *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. mutans* (средняя геометрическая величина титра (СГТ Ig) 4,82 против 0,95 в группе сравнения,  $p < 0,05$ ; СГТ Ig 4,87 против 0,05 в группе сравнения,  $p < 0,05$ ; СГТ Ig 3,37 против 0,07 в группе сравнения,  $p < 0,05$ , соответственно). Кроме того, уровни *P. vulgaris* и *C. albicans* достоверно превышали соответствующие показатели у детей группы сравнения (СГТ Ig 0,97 против 0,05 в группе сравнения,  $p < 0,05$ , и СГТ Ig 2,04 против 0,24 в группе сравнения соответственно). Тем самым, можно предположить, что стрептококковое инфицирование верхних дыхательных путей у детей раннего возраста является важным этиопатогенетическим фактором в формировании гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и в поддержании рецидивирующих острых респираторных инфекций. Другим важным фак-



**Рисунок 1. Особенности условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа у детей сравниваемых групп**

**Примечание.** Представлены только достоверные различия.



**Рисунок 2. Особенности иммунного ответа по вторичному типу (антитела класса G — ATG) к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа у детей сравниваемых групп**  
**Примечание.** Представлены только достоверные различия.

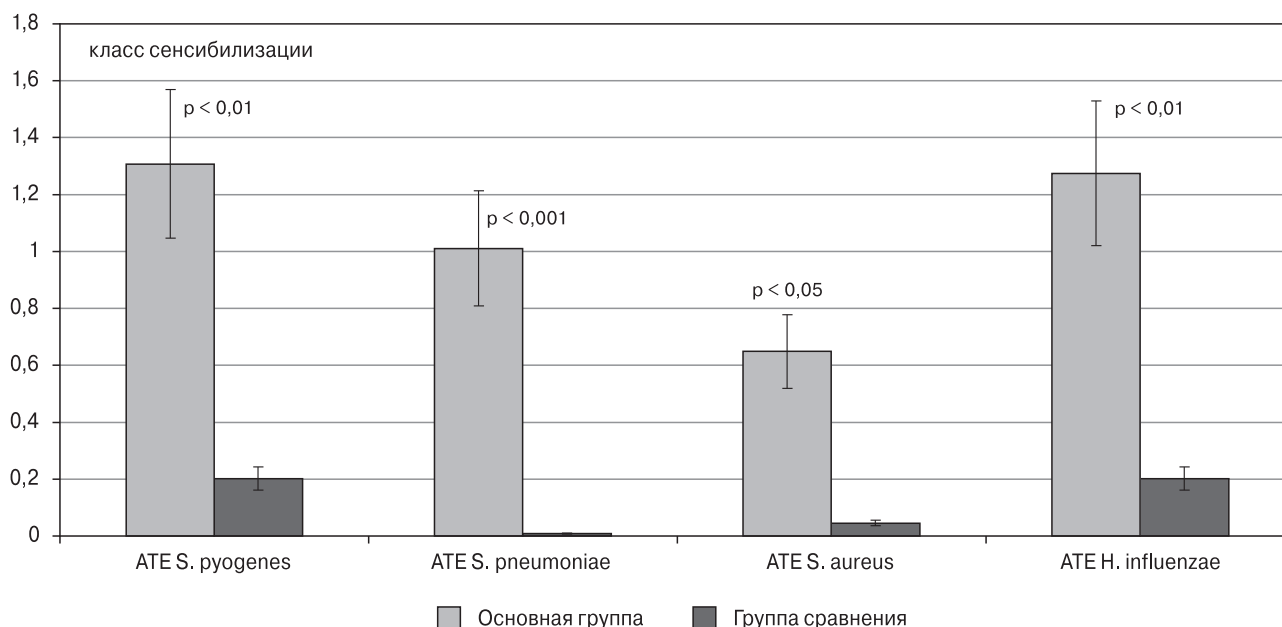
тором патогенеза гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца является характер иммунного ответа на антигены представителей условно-патогенной микробиоты глоточного биотопа, что было исследовано ниже.

Так, достоверно значимые различия между опытной и контрольной группами по вторичному иммунному ответу (антитела класса G) к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа представлены на рис. 2. Выявили, что в основной группе достоверно высокий (по отношению к контрольной группе) был уровень сенсibilизации к *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* (0,82 и 0,79 класс сенсibilизации против 0,07 и 0,01 класс сенсibilизации в контроле соответственно,  $p < 0,01$ ). Также высокий уровень сенсibilизации наблюдался к антигенам *B. catharrhalis* (0,69 класс сенсibilизации против 0,02 класс сенсibilизации,  $p < 0,05$ ). Наиболее существенная разница между сравниваемыми группами была достигнута для антител класса G к *H. influenzae* (1,19 класс сенсibilизации, против 0,03 класс сенсibilизации,  $p < 0,05$ ).

Полученные результаты показали, что доминирующими антителами в сыворотке крови детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими респираторными инфекциями были антитела к стрептококкам, что соответствовало основным условно-патогенным микроорганизмам, преобладающим в глоточном биотопе у этих детей. В тоже время у детей основной группы

в высоких титрах были выявлены антитела к *B. catharrhalis* и *H. influenzae*, хотя титр самих представителей условно-патогенной микробиоты в основной группе был сопоставим с соответствующим титром группы сравнения. Поэтому вполне вероятен механизм избирательной перекрестной индукции антителообразования к данным условно-патогенным микроорганизмам.

Далее, по аналогии с выше представленными данными, исследовали характер атопической сенсibilизации по антителам класса E к антигенам условно патогенной микрофлоры глоточного биотопа в опытной и контрольной группах. Как видно из рис. 3 у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими респираторными инфекциями достоверно высоким по отношению к контролю был уровень атопической сенсibilизации к антигенам *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* (1,29 и 1,01 класс сенсibilизации против 0,2 и 0,005 класс сенсibilизации в контроле,  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  соответственно). По аналогии с антителами класса G, в этом исследовании был выявлен достоверно высокий уровень атопической сенсibilизации к *H. influenzae* (1,27 класс сенсibilизации, против 0,21 класс сенсibilизации,  $p < 0,01$ ). В тоже время это исследование показало, что у детей основной группы имел место высокий уровень атопической сенсibilизации к *S. aureus* (0,64 класс сенсibilизации, против 0,05 класс сенсibilизации,  $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3. Особенности атопической сенсibilизации (антитела класса Е — АТЕ) к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа у детей сравниваемых групп**

**Примечание.** Представлены только достоверные различия.

Результаты этого этапа исследования указывают на то, что превалирование стрептококков в глотке у детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими респираторными инфекциями, в частности *S. pyogenes* и *S. pneumoniae*, индуцирует иммунный ответ как по вторичному типу, так и по атопическому типу. Индукция антител класса Е у этих детей вполне объяснима их конституциональной предрасположенностью к синтезу реагинов. В тоже время высокий уровень синтеза антител класса Е к не доминирующим представителям условно-патогенной микрофлоры, таким как *H. influenzae* и *S. aureus*, может быть объясним перекрестными иммунными реакциями, провоцируемыми антигенным репертуаром *H. influenzae* и *S. aureus*, в частности суперантигенами [11].

Одним из путей доказательства взаимосвязи между особенностями экспрессии представителей условно-патогенной микрофлоры и иммунного ответа к ним может быть исследование корреляций между этими событиями. Исследовали корреляцию уровня инфицирования глотки условно-патогенными микроорганизмами к степени выраженности иммунного ответа к ним. В частности для антител класса G и Е использовали непараметрический коэффициент Спирмана. В табл. 1 представлены данные о достоверных положительных и отрицательных корреляциях в группе условно-здоровых детей (контроль), а также в группе детей с гипертрофией минда-

лин лимфоидного глоточного кольца и рецидивирующими респираторными инфекциями (опыт). Как видно из таблицы в контрольной группе преобладали специфические корреляции, в частности положительная достоверная корреляция была достигнута для уровней: *S. mutans* и антител класса G к нему ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,05$ ), *S. aureus* и антител класса G к нему ( $R = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ), *E. coli* и специфических антител класса G ( $R = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), а также *H. influenzae* и соответствующих антител класса G ( $R = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ); *C. albicans* со специфическими антителами класса G ( $R = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ). В контрольной группе были выявлены две достоверные положительные корреляции, отражающие перекрестные взаимодействия между уровнями обсемененности глотки определенными представителями условно-патогенной микрофлоры и неспецифическими (перекрестными) антителами к другим представителям условно-патогенной микробиоты глоточного биотопа, в частности между уровнем обсемененности глотки *H. influenzae* и концентрацией антител класса G в периферической крови к *P. vulgaris* ( $R = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ), а также между уровнем обсемененности глотки *C. albicans* и количеством антител класса G к *H. influenzae* ( $R = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Рассматривая корреляционные взаимосвязи в основной группе, выявили ряд принципиальных отличий от группы сравнения. Так в основной группе была обнаружена только одна положительная достоверная корреляция,

**ТАБЛИЦА 1. ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИНФИЦИРОВАНИЯ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ ГЛОТОЧНОГО БИОТОПА ДЕТЕЙ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА (АНТИТЕЛА КЛАССА G – ATG) К ЭТИМ ИНФЕКЦИОННЫМ АНТИГЕНАМ**

Контроль	ATG <i>S. mutans</i>	ATG <i>S. aureus</i>	ATG <i>E. coli</i>	ATG <i>P. vulgaris</i>	ATG <i>H. influenzae</i>	ATG <i>C. albicans</i>
<i>S. mutans</i>	0,86*	-0,03	-0,03	-0,02	-0,03	-0,02
<i>S. aureus</i>	-0,05	0,41*	0,15	-0,05	-0,07	-0,05
<i>E. coli</i>	-0,03	-0,05	0,58*	-0,04	-0,05	-0,04
<i>H. influenzae</i>	-0,08	-0,10	-0,12	0,33*	0,41*	0,19
<i>C. albicans</i>	-0,03	-0,04	-0,05	0,28	0,45*	0,44*

Опыт	ATG <i>S. pyogenes</i>	ATG <i>S. pneumoniae</i>	ATG <i>S. aureus</i>	ATG <i>K. pneumoniae</i>	ATG <i>B. catharrhalis</i>	ATG <i>H. infueenzae</i>
<i>S. pyogenes</i>	0,32*	-0,17	-0,37*	-0,07	0,29	0,29
<i>S. pneumoniae</i>	-0,04	-0,15	-0,36*	-0,07	0,34*	0,34*
<i>S. mutans</i>	-0,03	0,34*	0,17	0,44*	0,40*	0,08
<i>E. coli</i>	-0,05	0,27*	-0,10	0,07	0,40*	0,21
<i>P. vulgaris</i>	-0,05	0,49*	0,47*	0,67*	0,62*	0,13

**Примечание.** Звездочкой (\*) и оттенками серого обозначены достоверные коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ), а знак перед коэффициентом указывает на положительную или отрицательную корреляцию.

отражающая специфические взаимодействия инфекционного агента и иммунного ответа по вторичному типу к нему.

Это корреляция — между уровнем обсеменности глотки *S. pyogenes* и концентрацией соответствующих антител класса G в сыворотке крови ( $R = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Остальные двенадцать достоверных корреляций отражали перекрестные иммунные взаимодействия между инфекционными агентами и антителами класса G. Достоверные положительные корреляции были получены для уровней: *S. mutans* и антител класса G к *S. pneumoniae* ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), *K. pneumoniae* ( $R = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), *B. catharrhalis* ( $R = 0,40$ ;  $p < 0,05$ ); *S. pneumoniae* и антител класса G к *B. catharrhalis* ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), *H. influenzae* ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ); *P. vulgaris* и антител класса G к *S. pneumoniae* ( $R = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ), *S. aureus* ( $R = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), *K. pneumoniae* ( $R = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) и *B. catharrhalis* ( $R = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлены две отрицательные достоверные корреляции: уровня инфицирования глотки *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и концентрацией в крови антител класса G к *S. aureus* ( $R = -0,37$ ;  $R = -0,36$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Далее рассмотрели особенности корреляция между уровнем инфицирования глотки условно-патогенными микроорганизмами и уровнем атопической сенсибилизации к ним по антителам класса E, для опытной и для контрольной групп (табл. 2). Как видно из таблицы в группе сравнения развитие атопической сенсибилизации к инфекционным антигенам происходило

преимущественно по специфическому типу: уровень *S. pyogenes* положительно коррелировал с концентрацией в периферической крови антител класса E к его антигенам ( $R = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ); степень обсеменности глотки *S. epidermidis* была положительно ассоциирована с концентрацией специфических антител класса E в крови ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,05$ ), тоже самое было характерно для гемофильной палочки ( $R = 0,98$ ;  $p < 0,001$ ) и грибов рода *C. albicans* ( $R = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ). Единичная положительная достоверная корреляция отражала перекрестное взаимодействие степени обсеменения глотки условно-здоровых детей *C. albicans* и индукции антител класса E в крови к гемофильной палочке ( $R = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и частой респираторной заболеваемостью положительных достоверных корреляций, отражающих специфические иммунные взаимодействия с условно-патогенной микробиотой, не обнаружено. Выявлены положительные ассоциации между уровнем обсеменности глотки: *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и концентрацией антител в периферической крови к *H. influenzae* ( $R = 0,33$ ;  $R = 0,37$  соответственно;  $p < 0,05$ ); *S. mutans* и концентрацией антител в периферической крови к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* ( $R = 0,41$ ;  $R = 0,53$  соответственно;  $p < 0,05$ ); *Proteus vulgaris* и концентрацией антител в периферической крови к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. aureus* ( $R = 0,59$ ;  $R = 0,78$ ;  $R = 0,33$ ;  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$

**ТАБЛИЦА 2. ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ИНФИЦИРОВАНИЯ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРОЙ ГЛОТОЧНОГО БИОТОПА ДЕТЕЙ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ АТОПИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА (АНТИТЕЛА КЛАССА Е — АТЕ) К ЭТИМ ИНФЕКЦИОННЫМ АНТИГЕНАМ**

Контроль	АТЕ <i>S. pyogenes</i>	АТЕ <i>S. epidermidis</i>	АТЕ <i>H. influenzae</i>	АТЕ <i>C. albicans</i>
<i>S. pyogenes</i>	0,89*	-0,19	0,36	0,16
<i>S. epidermidis</i>	0,05	0,54*	-0,21	0,23
<i>K. pneumoniae</i>	-0,05	-0,04	-0,05	0,30
<i>H. influenzae</i>	0,20	-0,19	0,98*	0,24
<i>C. albicans</i>	0,29	-0,08	0,42*	0,66*

Опыт	АТЕ <i>S. pyogenes</i>	АТЕ <i>S. pneumoniae</i>	АТЕ <i>S. aureus</i>	АТЕ <i>H. influenzae</i>
<i>S. pyogenes</i>	-0,07	-0,21	-0,53*	0,33*
<i>S. pneumoniae</i>	-0,08	-0,21	-0,52*	0,37*
<i>S. mutans</i>	0,41*	0,53*	0,04	0,10
<i>E. coli</i>	0,60*	0,37*	-0,11	0,26
<i>P. vulgaris</i>	0,59*	0,78*	0,33*	0,22

**Примечание.** Звездочкой (\*) и оттенками серого обозначены достоверные коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ), а знак перед коэффициентом указывает на положительную или отрицательную корреляцию.

соответственно). В данном исследовании была показана положительная достоверная корреляция между уровнем обсемененности глотки *E. coli* и концентрацией антител в периферической крови к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* ( $R = 0,60$ ;  $R = 0,37$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$  соответственно). Так же выявлены две отрицательные достоверные корреляции: уровня инфицирования глотки *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и концентрацией в крови антител класса G к *S. aureus* ( $R = -0,53$ ,  $R = -0,52$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

Далее рассмотрели особенности корреляции между степенью выраженности иммунного ответа к антигенам условно-патогенной микрофлоры по антителам класса G и уровнем специфической атопической спенсификации (по антителам класса E) к этим же антигенам — в опытной и контрольной группах (табл. 3). Как видно из табл. 3, в тех случаях когда у детей формировался иммунный ответ к антигенам условно-патогенной микрофлоры, то он мог развиваться по IgG- и IgE-типам и эти иммунные ответы коррелировали между собой. Так, выявлены положительные достоверные корреляции между концентраций в крови антител класса E и G к *S. pyogenes*, *S. mutans*, *H. influenzae* и *C. albicans* ( $R = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ;  $R = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ;  $R = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ;  $R = 0,34$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Единственная не специфическая положительная достоверная корреляция выявлена для концентрации в крови антител класса G к *S. pyogenes* и класса E к *B. catharrhalis* ( $R = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ).

В группе детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца и частой респираторной заболеваемостью положительные достоверные корреляции были выявлены, как для однотипных антител разных классов, так и для перекрестных. Так, положительная достоверная корреляция была достигнута для уровней в периферической крови моноспецифических антител классов G и E к таким микроорганизмам, как *S. pyogenes* ( $R = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), *S. pneumoniae*, ( $R = 0,75$ ;  $p < 0,01$ ), *B. catharrhalis* ( $R = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ), *H. influenzae* ( $R = 0,86$ ;  $p < 0,001$ ). В тоже время, достоверно положительно коррелировали концентрации в крови антител классов G и E — соответственно: к *S. pyogenes* и к *S. pneumoniae* ( $R = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ); к *S. pneumoniae* и к *S. pyogenes*, *B. catharrhalis*, *H. influenzae* ( $R = 0,54$ ;  $p < 0,01$ ;  $R = 0,35$ ;  $p < 0,05$ ;  $R = 0,43$ ;  $p < 0,05$  соответственно); к *S. aureus* и к *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* ( $R = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ;  $R = 0,61$ ;  $p < 0,01$  соответственно). Уровень системного иммунного ответа по IgG типу к *B. catharrhalis* и к *H. influenzae* имел положительную достоверную корреляцию с атопическим иммунным ответом к *S. pneumoniae* ( $R = 0,41$ ;  $R = 0,40$  соответственно;  $p < 0,05$ ), а также между собой ( $R = 0,44$ ;  $R = 0,38$  соответственно;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что индукция антител класса G у детей с признаками иммунной недостаточ-



**ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ ИММУННЫМ ОТВЕТОМ ПО IgG ТИПУ И IgE ТИПУ К АНТИГЕНАМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ ГЛОТОЧНОГО БИОТОПА У ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

Контроль	ATE <i>S. pyogenes</i>	ATE <i>S. mutans</i>	ATE <i>B. catharrhalis</i>	ATE <i>H. influenzae</i>	ATE <i>C. albicans</i>
ATG <i>S. pyogenes</i>	0,33*	-0,03	0,35*	-0,10	-0,07
ATG <i>S. mutans</i>	0,02	0,86*	-0,05	-0,08	-0,05
ATG <i>H. influenzae</i>	0,15	-0,03	-0,10	0,41*	0,29
ATG <i>C. albicans</i>	0,19	-0,02	-0,08	0,19	0,34*

Опыт	ATG <i>S. pyogenes</i>	ATG <i>S. pneumoniae</i>	ATG <i>S. aureus</i>	ATG <i>B. catharrhalis</i>	ATG <i>H. influenzae</i>
ATE <i>S. pyogenes</i>	0,46*	0,54*	0,34*	0,18	0,14
ATE <i>S. pneumoniae</i>	0,35*	0,75*	0,61*	0,41*	0,40*
ATE <i>B. catharrhalis</i>	-0,05	0,35*	0,12	0,97*	0,38*
ATE <i>H. influenzae</i>	0,13	0,43*	0,41	0,44*	0,86*

**Примечание.** Звездочкой (\*) и оттенками серого обозначены достоверные коэффициенты корреляции ( $p < 0,05$ ), а знак перед коэффициентом указывает на положительную или отрицательную корреляцию.

ности (инфекционный, лимфопролиферативный и аллергический синдромы) происходит преимущественно за счет перекрестных реакций. Только антигены *S. pyogenes* индуцировали синтез специфических антител класса G, в большинстве же случаев доминантные представители условно-патогенной микрофлоры были причастны к развитию неспецифических иммунных ответов. Так носительство пневмококка было связано с индукцией иммунного ответа к моракселле и гемофильной палочке, а инфицирование детей *S. mutans* определяло дополнительную иммунизацию к пневмококку и моракселле, такое же перекрестное реагирование было выявлено и для *P. vulgaris*. Именно этими реакциями объяснимо наличие у детей с иммунопатологией высоких уровней антител класса G к пневмококку, моракселле и гемофильной палочке. Перекрестные иммунные ответы с участием антител класса G определяют, как минимум, три вида аллергических реакций: немедленного типа, с участием антител класса IgG4 (I тип); иммунокомплексных (III тип); с участием антител и комплемента — антителозависимая клеточная цитотоксичность (II тип), которые определяют не только локальное и системное воспаление, но и способствуют развитию системных аутоиммунных и аллергических заболеваний [3].

Представленные данные демонстрируют, что иммунная недостаточность, клинически проявляющаяся инфекционным, лимфопролиферативным и аллергическим синдромами, связана с поликлональным атопическим иммунным ответом индуцированным такими представителями условно-патогенной микро-

флоры как *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans* и *P. vulgaris*. Если учесть, что эти же микроорганизмы играли важную роль в формировании перекрестных иммунных реакций по антителам класса G, то вполне вероятно, что в патогенезе гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца существенную роль играли атопические реакции, как по IgE-, так и по IgG4-типам.

Было показано, что такие условно-патогенные микроорганизмы как *S. pyogenes* и *H. influenzae* всегда индуцируют иммунный ответ как по IgG-, так и по IgE-типам, а у детей с конституциональной предрасположенностью к формированию иммунопатологии эти свойства проявляются и у *S. pneumoniae*. С представленных позиций, данные представители условно-патогенной микробиоты человека являются главными инфекционными триггерами в развитии аллергической и аутоиммунной патологий у детей раннего и дошкольного возрастов. Одним из важных подходов для снижения экспрессии этих микроорганизмов у детей является создание коллективного иммунитета за счет вакцинации, и это принцип осуществлен для гемофильной палочки, вакцинация против которой введена в национальный календарь профилактических прививок с 2011 г. [7]. В то же время вопрос о внедрении вакцинации против пневмококка в национальный календарь профилактических прививок до настоящего времени не решен. Хотя, как было показано выше, именно *S. pneumoniae* у детей с конституциональной предрасположенностью к иммунопатологическим реакциям индуцирует аллергический иммунный ответ не толь-

ко на собственные антигены, но и перекрестно на антигены *H. influenzae*. Применяя принцип коллективного иммунитета к *S. pneumoniae* можно было бы уменьшить уровень обсемененности им популяции в целом, что в свою очередь могло бы способствовать снижению иммунопатологических реакций у детей. Именно эти иммунопатологические реакции, связанные с активацией поликлональных иммунных ответов, как было показано выше, приводят к формированию частой респираторной заболеваемости, гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и другой иммунопатологии — аллергической и аутоиммунной [13]. Частота детей с постоянно рецидивирующими острыми респираторными инфекциями остается высокой (до 30% детей раннего возраста) и не имеет тенденции к снижению [8, 9]. Эти аргументы нельзя отвергать и вопрос о расширении национального календаря профилактических прививок должен быть актуальным и в настоящее время.

## Выводы

Таким образом, в ходе проведенного исследования было установлено, что:

1) дети раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, с рецидивирующими респираторными инфекциями и атопической сенсибилизацией к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа, достоверно чаще, чем условно-здоровые дети, обсеменены *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *P. vulgaris* и *C. albicans* — в высоких титрах;

2) у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного

точного кольца, с рецидивирующими респираторными инфекциями и атопической сенсибилизацией к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа достоверно чаще, чем у условно-здоровых детей, формируется иммунный ответ по IgG типу: к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, за счет индукции иммунного ответа данными микроорганизмами; а к *B. catharrhalis* и *H. influenzae* — за счет поликлонального иммунного ответа индуцированного *S. pneumoniae* и *P. vulgaris*;

3) у детей раннего и дошкольного возраста с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца, с рецидивирующими респираторными инфекциями и атопической сенсибилизацией к антигенам условно-патогенной микрофлоры глоточного биотопа достоверно чаще, чем у условно-здоровых детей, формируется атопический иммунный ответ (по IgE типу) к *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, за счет индукции иммунного ответа данными микроорганизмами, а к *H. influenzae* и к *S. aureus* — за счет поликлональной индукции *S. pneumoniae* и *P. vulgaris*;

4) развитие инфекционного, лимфопролиферативного и аллергического синдромов иммунной недостаточности у детей раннего и дошкольного возраста определяется как конституциональными факторами, так и персистенцией у них *S. pneumoniae*. Свойства данного микроорганизма индуцировать поликлональный иммунный ответ являются главными факторами в развитии аллергических и аутоиммунных осложнений у часто и длительно болеющих детей с гипертрофией миндалин лимфоидного глоточного кольца.

## Список литературы:

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления. — Саратов, 1986. — 298 с.
2. Ипатова М.Г., Мухина Ю.Г., Шумилов П.В. Дисрегуляция иммунного ответа на индигенную микрофлору у детей и подростков с воспалительными заболеваниями кишечника // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 45–59.
3. Йегер Л. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: Медицина, 1986. — Т. 1. — 256 с.
4. Кутенкова Н.Е. Роль атопической сенсибилизации к условно-патогенной микрофлоре в патогенезе рецидивирующих респираторных инфекций у детей раннего и дошкольного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Кемерово, 2012. — 24 с.
5. Лакин Г.Ф. Биометрия. — М.: Медицина, 1990. — 254 с.
6. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 212 с.
7. Приложение к Приказу Минздравсоцразвития РФ № 51н от 31.01.2011.
8. Торопова Е.А. Клинико-иммунологическое обоснование профилактики рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей у детей раннего возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2005. — 24 с.
9. Учайкин В.Ф. Рецидивирующие респираторные инфекции у детей: применение иммуномодуляторов для лечения и профилактики // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, № 1. — С. 127–131.
10. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекций // Иммунология. — 2000. — Т. 1. — С. 61–64.
11. Ярилин А.А. Иммунология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.

Ссылки 12–13 см. в References (с. 262). See References for numbers 12–13 at p. 262.

## **THE FEATURES OF HUMORAL IMMUNE RESPONSE FOR ANTIGENS OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS IN CASE OF PHARYNX TONSILS HYPERTROPHY IN INFANTS AND PRESCHOOL CHILDREN**

**Shabaldina E.V.<sup>a</sup>, Shabaldin A.V.<sup>a,b</sup>, Lisachenko G.V.<sup>a</sup>, Drozdova M.V.<sup>c</sup>, Riazantsev S.V.<sup>c</sup>, Simbirtsev A.S.<sup>d</sup>**

<sup>a</sup> *Federal State Budgetary Educational Institution of the highest vocational training Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia;*

<sup>b</sup> *Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» under the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences;*

<sup>c</sup> *Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech the Ministry of Health of Russia;*

<sup>d</sup> *Saint-Petersburg State Federal Scientific Research Institute of especially pure biological products of Federal Medical Biological agency*

**Abstract.** Features of IgG and IgE immune response for opportunistic microbes of pharynx biotope in children with pharyngeal lymphoid hypertrophy and recurrent acute respiratory infections have been studied (base group). The obtained data were compared with similar results for healthy children. It was shown that in children of base group in biotope of pharynx prevailed *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *P. vulgaris* and *C. albicans*. It was demonstrated that in children of base group the IgG immune response was mainly induced by *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *B. catharrhalis* and *H. influenzae*; and the IgE immune response — by *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *H. influenzae*. The role of polyclonal induction of immune response to *S. pneumoniae* in pathogenesis of pharyngeal lymphoid hypertrophy and recurrent acute respiratory infections in children of early and preschool age has been detected.

**Key words:** *opportunistic microbes, S. pneumoniae, H. influenzae, atopic immune response.*

### **Authors:**

**Shabaldina E.V.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Chief, Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical Academy;

**Shabaldin A.V.** ✉, PhD, MD (Medicine), Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology and Clinical Immunology, Kemerovo State Medical Academy; Leading Research Associate, Department of an Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, RAMS, Siberian Branch; 650029, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22a. Phone: +7 951 163-90-22 (mobile). E-mail: weit2007@yandex.ru;

**Lisachenko G.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pathophysiology, Kemerovo State Medical Academy;

**Drozdova M.V.**, PhD, MD (Medicine), Chief, Children's Otorhinolaryngology Department, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech;

**Ryazantsev S.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech;

**Simbirtsev A.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg State Federal Scientific Research Institute of Especially Pure Biological Products.

### **References**

1. Al'bitskiy V.Yu., Baranov A.A. *Chasto boleyushchie deti. Kliniko-sotsial'nye aspekty. Puti ozdorovleniya* [Frequently sick children. Clinical and social aspects. Ways for health improvement]. *Saratov, 1986. 298 p.*
2. Ipatova M.G., Mukhina Yu.G., Shumilov P.V. Disregulyatsiya immunnogo otveta na indigennuyu mikrofluoru u detey i podrostkov s vospalitel'nyimi zabolevaniyami kishechnika [Disregulation of immune response to indigenous microbes in children and teenagers with inflammation diseases in intestine]. *Pediatriya — Pediatrics, 2010, vol. 89, no. 2. pp. 45–59.*
3. Yezer L. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical immunology and allergy]. *Moscow, Meditsina, 1986, vol. 1. 256 p.*
4. Kutenkova N.E. *Rol' atopicheskoy sensibilizatsii k uslovno-patogennoy mikroflоре v patogeneze retsidiviruyushchikh respiratornykh infektsiy u detey rannego i doshkol'nogo vozrasta.* Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [The role of atopic sensibilization to opportunistic microbes in pathogenesis of recurrent respiratory infections in children of early and preschool ages. Autoref. cand. med. sci. diss.]. *Kemerovo, 2012. 24 p.*
5. Lakin G.F. *Biometriya* [Biometry]. *Moscow, Meditsina, 1990. 254 p.*
6. Ostrye respiratornye zabolevaniya u detey: lechenie i profilaktika. Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii [Acute respiratory diseases in children: treatment and prevention. Scientific and practical program of the Union of pediatricians of Russia]. *Moscow, 2002. 212 p.*
7. Prilozhenie k Prikazu Minzdravsotsrazvitiya RF № 51n ot 31.01.2011 [Annex to the Order of Ministry of Health and Social Affairs of RF no. 51n, 31.01.2011].
8. Toropova E.A. *Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie profilaktiki retsidiviruyushchikh zabolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey u detey rannego vozrasta.* Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Clinical and immunological basis of prevention of recurrent diseases of upper respiratory tract in children of early ages. Autoref. cand. med. sci. diss.]. *Perm', 2005. 24 p.*

9. Uchaykin V.F. Retsidiviruyushchie respiratornye infektsii u detey: primeneniye immunomodulyatorov dlya lecheniya i profilaktiki [The recurrent respiratory infections in children: using of immune modulators for treatment and prophylaxis]. *Pediatrics* — *Pediatriya*, 2009, vol. 87, no. 1, pp. 127–131.
10. Haitov R.M., Pinegin B.V. Sovremennye predstavleniya o zashchite organizma ot infektsiy [The modern view on protection of organism from infection]. *Immunologiya* — *Immunology*, 2000, vol. 1, pp. 61–64.
11. Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
12. Cohen R., Just J., Koskas M., Bingen E., Boucherat M., Bourrillon A., Foucaud P., François M., Garnier J.M., Guillot M., Ployet M.J., Schlemmer C., Gaudelus J. Gaudelus Infections respiratoires recidivantes: quel bilan, quels traitements? *Archives de pediatrie*, 2005, no. 12, pp. 183–190.
13. Duchman R., Kaiser I., Hermann E. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, vol. 102, pp. 104–108.

Received 25.04.2013

Accepted 14.05.2013