



УДК 616-053.2-039.4-085

ЮЛИШ Е.И., ЯРОШЕНКО С.Я.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ И ТАКТИКА ПЕДИАТРА

Резюме. Статья отражает основные подходы к лечению и профилактике острых респираторных заболеваний у часто и длительно болеющих детей с применением препаратов растительного происхождения. Проведен анализ собственных исследований эффективности препаратов Иммунофлазид и Протефлазид у пациентов различных категорий, результаты соотнесены с литературными данными. Доказана высокая эффективность данных препаратов как для лечения, так и для профилактики острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей.

Ключевые слова: часто болеющие дети, лечение, профилактика, флавоноиды, Иммунофлазид, Протефлазид.

В последние три десятилетия пристальное внимание обращено на проблему часто и длительно болеющих детей (ЧБД). С 1986 года, после выхода монографии В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова «Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления», дискуссии на данную тему не утихают. Авторы произвели попытку обоснования необходимости выделения группы часто болеющих детей (ЧБД) и предложили считать таковыми детей, болеющих острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) на первом году жизни 4 и более раз в год, в возрасте от 1 до 3 лет — 6 и более, от 3 до 5 лет — 5, старше 5 лет — 3 и более раз в год [1].

В настоящее время большинство отечественных педиатрических школ рекомендуют относить к группе часто болеющих тех детей, которые более 4–8 раз в течение года болеют ОРЗ и не имеют при этом хронической или врожденной патологии [2–4]. В практике зарубежных педиатров (Великобритания, США) принято считать, что здоровые дети в возрасте от 1 до 3 лет болеют ОРЗ до 8 раз в течение года [3, 5]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к ЧБД следует относить детей, переносящих более 8 эпизодов ОРЗ за год [6].

Следует отметить, что практически все исследователи уточняют, что ребенка можно отнести к группе ЧБД только в том случае, если повышенная заболеваемость вирусно-бактериальными респираторными инфекциями не имеет сезонности, не связана со стойкими врожденными, наследственными или приобретенными патологическими состояниями (первичный иммунодефицит, пороки

развития лор-органов, бронхолегочной системы, муковисцидоз и др.), а также не обусловлена смелой социальной активностью (начало посещения организованного детского коллектива и т.д.). Таким образом, группа ЧБД выделяет из общей популяции детей со сниженной по сравнению со сверстниками резистентностью к респираторным патогенам, и это снижение не является отражением грубых патологических процессов. Поэтому вполне закономерно, что чаще всего в данную диспансерную группу попадают дети раннего возраста, т.е. находящиеся в фазе становления иммунитета.

Выделение ЧБД в особую диспансерную группу наблюдения обусловлено различными причинами, в том числе необходимостью уменьшения неоправданной лекарственной нагрузки на ребенка. Именно при лечении детей данной категории широко и нередко неоправданно используется большое количество различных лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, с вытекающими из этого неблагоприятными последствиями как для ребенка, так и для всей детской популяции в целом.

Длительное наблюдение за детьми с повышенной заболеваемостью ОРЗ определяет лечебную тактику: к пациентам этой категории следует подходить дифференцированно, так как причин, вызывающих повышенную заболеваемость, множество и цель педиатра — их выявление, определение и нивелирование факторов риска неблагоприятных

© Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я., 2013

© «Здоровье ребенка», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

последствий данного состояния. Следует отметить, что не каждый пациент, болеющий 4–6 и даже 8 раз в год и чаще, требует медикаментозного вмешательства. Если ребенок нормально развивается, не имеет признаков формирующегося вторичного иммунодефицита (как клинических, так и лабораторных), хронических заболеваний, то наиболее рациональная тактика в данном случае — выжидательная, т.е. наблюдение и применение методов, укрепляющих неспецифический иммунитет: рациональные режим дня и питание, витаминотерапия, закаливание, кинезотерапия, лечебный массаж и др.

Однако в некоторых случаях частые респираторные инфекции могут стать причиной срыва основных компенсаторно-адаптационных механизмов, привести к значительным нарушениям функционального состояния организма, особенно органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, вегетативной нервной системы, способствовать снижению резистентности к патогенам, а также раннему развитию хронической патологии. Выявлено, что у 60–70 % ЧДБД уже в дошкольном возрасте формируются хронические заболевания, что говорит о перенапряжении адаптационных систем и срыве компенсаторных возможностей. Исходя из вышеизложенного, наиболее рациональным представляется анализ педиатром или семейным врачом клинической ситуации со своевременной коррекцией иммунного дисбаланса. Выбор стратегии и рациональной тактики должен совершаться после тщательного анализа клинической ситуации, с подключением дополнительных методов обследований.

По данным различных авторов, удельный вес ЧБД составляет от 14 до 80 % детской популяции [4, 7–8]. Необходимо подчеркнуть, что ЧБД — это не нозологическая форма и не диагноз, а условная группа диспансерного наблюдения, включающая детей, подверженных частым респираторным инфекциям, возникающим из-за транзиторных, чаще корригируемых отклонений в защитных системах ребенка, и не имеющих стойких органических нарушений в них. Наиболее высок данный показатель среди «организованных» детей дошкольного возраста, особенно в первый год посещения детских коллективов.

Среди факторов, увеличивающих риск развития повышенной респираторной заболеваемости, выделяют возраст матери, токсикозы беременности, недоношенность, морфофункциональную незрелость, гнойно-септические заболевания в периоде новорожденности и перинатальные поражения ЦНС, которые могут быть причиной так называемого позднего иммунного старта — синдрома, обусловленного медленной и/или поздней дифференцировкой и формированием функций иммунной системы. Кроме того, к факторам риска частой заболеваемости ребенка также относятся такие преморбидные состояния детей раннего возраста, как гипотрофия, витаминная и белковая недостаточность, перенесенный рахит, анемия, загрязнение

окружающей среды, стрессовые ситуации в семье. Среди экзогенных факторов также обращают на себя внимание неблагоприятные материально-бытовые и экологические условия, низкий уровень санитарной культуры, пассивное курение, ранняя социализация, нерациональный режим дня, алиментарные дефициты, персистирующие внутриклеточные инфекции [4, 9–11].

Возрастные особенности иммунной системы ребенка также являются фактором, обуславливающим более высокую чувствительность к инфекциям и менее дифференцированный в сравнении со взрослыми пациентами ответ иммунной системы в целом на воздействие инфекции [3, 12]. Иммунная система детей характеризуется онтогенетической последовательностью созревания различных иммунных факторов, которое завершается в основном к 12–14 годам (к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунитета соответствуют показателям взрослых) и проходит несколько этапов и критических периодов [3, 12]. Высокая восприимчивость к возбудителям острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) обусловлена прежде всего незрелостью системы иммунитета и отсутствием иммунологической памяти относительно предыдущих контактов с инфекционными агентами. С возрастом, с появлением этих контактов, появляются антитела к большему числу вирусов и бактерий, что выражается в снижении заболеваемости — происходит антигенная тренировка иммунной системы [4]. На фоне тренировки и контактов ребенка с возбудителями ОРЗ закономерно отмечается рост заболеваемости последними. Поэтому максимальная заболеваемость ОРЗ отмечается в возрасте от 6 месяцев до 6 лет, когда круг контактов с возбудителями значительно расширяется, а иммунная память находится на этапе формирования.

У некоторых часто болеющих детей, имеющих значимый дисбаланс в звеньях защитных систем, обычно выявляются: наследственная отягощенность; высокая частота острых заболеваний в течение года (6–7 раз и чаще) с продолжительным и осложненным течением; сопутствующие морфофункциональные отклонения в различных органах и системах; быстрое формирование хронических очагов инфекции и хронических заболеваний. Именно эти дети чаще всего имеют множество факторов риска и признаки формирующегося или уже сформировавшегося вторичного иммунодефицита. Поэтому, кроме традиционных методов лечения и реабилитации таких детей, зачастую требуется назначение средств, воздействующих на иммунитет.

Среди иммуномодуляторов наиболее оптимальными являются те, действие которых направлено на неспецифические звенья иммунитета. Учитывая детский контингент, данные препараты должны иметь наиболее благоприятный профиль безопасности и не обладать даже минимальной токсичностью при длительном применении. Желательно также,

чтобы данные препараты прямо воздействовали на вирусы, вызывающие ОРЗ у детей, и имели свойства специфической профилактики инфекционного заболевания. К таким средствам относятся препараты на основе лекарственных растений, содержащих флавоноиды. Из созданных и зарегистрированных в Украине иммуномодулирующих и противовирусных флавоноидов наиболее широко в клинической практике для лечения и профилактики респираторных инфекций используется Протефлазид и его детская форма Иммунофлазид. Учитывая уникальный механизм действия этих препаратов, сочетающий четыре направления (прямое противовирусное воздействие на ДНК- и РНК-содержащие вирусы; мягкое иммуностропное (точнее — иммуномодулирующее) действие; выраженную антиоксидантную активность (подавляет активные радикалы кислорода); проапоптотическое действие в зараженных вирусом клетках), они являются препаратами выбора для лечения и профилактики острых респираторных вирусных заболеваний как у эпизодически, так и у часто болеющих детей.

Протефлазид и его производные содержат в своем составе флавоноиды — природные фенольные соединения растительного происхождения. Термин «флавоноиды» (от лат. *flavus* — желтый; первые выделенные из растений вещества этого класса имели желтую окраску, но позднее было установлено, что многие из них бесцветны) объединяет различные соединения, генетически связанные друг с другом, но обладающие различным фармакологическим действием. В состав Протефлазида входят флавоноиды, полученные из диких злаковых трав: вейника наземного и щучки дернистой.

Начало изучения флавоноидов относится к первой половине XIX в., когда в 1814 г. из коры особого вида дуба было выделено кристаллическое вещество, названное кверцетрином. Спустя 40 лет (в 1852 году) Jean-Baptiste Rigaud установил гликозидный характер этого вещества. Интерес к флавоноидным соединениям особенно возрос в 40-е годы XX столетия: они привлекают внимание разносторонней биологической активностью и чрезвычайно низкой токсичностью. На данный момент известно более 6500 веществ, относящихся к флавоноидам. Они принимают участие в фотосинтезе, образовании лигнина и суберина, являются защитными агентами растений, вовлечены в регуляцию процессов прорастания семян, а также пролиферации и отмирания (путем апоптоза) клеток растущих частей растений. В растениях большинство из них присутствует в виде соединений с сахарами — гликозидов [13].

Благодаря своим биологическим функциям, таким как защита клеточных структур, большинство флавоноидов функционируют в организме человека в качестве антиоксидантов. Флавоноиды обладают мощным противовоспалительным, антибиотикоподобным потенциалом, в некоторых случаях действуя как антимикробные агенты, подавляют функционирование микроорганизмов, таких как

вирусы (в частности, герпеса, вирусных гепатитов) или бактерии [14–21]. Кроме того, флавоноиды, выделенные из сои, регулируют гормональный баланс фитоэстрогенов. Выявлены флавоноиды, которые регулируют метаболизм катехоламинов, обеспечивая антистрессовую защиту [21–23]. Ряд этих веществ обладает антимутагенным и антиканцерогенным действием, т.е. способствует профилактике опухолевых заболеваний [21, 22, 24–27]. Обладают они и детоксикационной функцией, связывая тяжелые металлы (например, кадмий, свинец) [22, 28].

Флавоноиды влияют на антиоксидантную систему — на этапе образования свободных радикалов и перекисей они действуют как ловушки свободных радикалов, подавляют ряд ферментов, провоцирующих перекисный процесс, и защищают антиоксидантные ферменты от повреждения [21, 22, 27]. Максимальный антиоксидантный эффект флавоноидов проявляется при сочетании с витаминами С и Е.

В последние годы выявлено влияние флавоноидов на клеточный рецепторный аппарат, в том числе на рецепторы, стимулирующие детоксикационные процессы [29, 30]. Данные свойства особенно важны для ЧДБД, поскольку персистирующий воспалительный процесс с формированием хронической интоксикации определяет усиление продукции провоспалительных цитокинов, что наряду с другими морфофункциональными нарушениями усугубляет иммунный дисбаланс [31, 32]. Среди положительных свойств флавоноидов очень важно их значимое положительное воздействие на состояние неспецифической резистентности и иммунитета [22].

Учитывая многообразие положительных воздействий флавоноидов на человека, препараты на их основе нашли широкое применение в клинической практике [33, 34]. Одним из направлений терапевтического применения созданных на основе флавоноидов лекарственных средств является лечение вирусных инфекций, как острых, так и персистирующих. Согласно данным С.Л. Рыбалко и соавт. [35], препараты для лечения ОРВИ должны обладать прямым противовирусным действием на всех стадиях развития вирусной инфекции; прямым противовирусным действием широкого спектра (воздействовать и на РНК-, и на ДНК-вирусы); высокой тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей — месту внедрения инфекции; детоксикационными и антиоксидантными механизмами действия; иммуностропным действием, без развития рефрактерности иммунных клеток; они также должны подавлять нейраминидазную активность вирусов гриппа. Всем этим требованиям в полной мере соответствует отечественный препарат Протефлазид и его сиропная форма Иммунофлазид.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в межэпидемический период следует проводить профилактику гриппа и ОРВИ [36]. Традиционно для этого применяется вакцинация против гриппа, осуществляемая за 2–3 месяца до прогнозируемого начала эпиде-

мии. При этом, как правило, используется вакцина, содержащая антигены трех штаммов вирусов гриппа [36, 37]. Однако такой подход не позволяет перекрыть все разнообразие антигенного спектра не только различных вирусов — возбудителей ОРЗ, но даже вирусов гриппа (ввиду разнообразия их генома и высокой изменчивости). Вместе с тем для часто болеющих детей помимо общих для популяции факторов риска характерно также изменение биоценоза слизистых оболочек, прежде всего респираторного тракта, что требует сочетания вакцинации против гриппа с препаратами, способствующими восстановлению биоценоза дыхательных путей [38]. О необходимости данного комплекса терапии свидетельствуют результаты многочисленных исследований [39–41]. Согласно нашим данным, 80 % ЧДБД имеют положительные маркеры персистирующих внутриклеточных инфекций (группа герпесвирусов, микоплазмы, хламидии), усугубляющих, а иногда и приводящих к иммунному дисбалансу и даже к развитию вторичного иммунодефицитного состояния. При этом у 70 % таких детей данные инфекции находятся в активной фазе, т.е. происходит их репликация и распространение. В этих случаях формируется порочный круг: ОРВИ → транзитное снижение иммунных функций → активация хронических персистирующих внутриклеточных инфекций → угнетение иммунитета → частые ОРЗ. Следовательно, для того, чтобы разомкнуть порочный круг, следует применять препараты, прямо или косвенно воздействующие и на персистирующие патогены. Именно вышеуказанные лекарственные средства имеют такое преимущество, поскольку спектр их воздействия включает также герпесвирусы. Таким образом, у часто и длительно болеющих детей Протефлазид и его производные могут быть применены в качестве монотерапии ОРЗ, а также для их сезонной профилактики.

Нами проведено несколько исследований эффективности препарата Иммунофлазид [42, 43]. Изучение профилактической эффективности Иммунофлазида при ОРВИ осуществлялось у 220 детей в возрасте от 1 года до 6 лет, посещающих организованный детский коллектив, находящийся в сфере обслуживания ГДКБ № 2 г. Донецка [42]. Наблюдаемые дети были распределены на две группы — по 110 человек в каждой. Детям основной группы проводилась профилактическая терапия ОРВИ Иммунофлазидом в течение 14 дней; детям контрольной группы профилактика ОРВИ не осуществлялась. Исследование проводилось в период повышенной заболеваемости ОРВИ — в феврале 2009 года. На фоне терапии количество пропусков по болезни, вызванной ОРВИ, на одного ребенка в основной группе было ниже, чем в контрольной, на 35 %. Полученные результаты обусловлены как прямым противовирусным действием Иммунофлазида, так и его способностью повышать местный иммунный ответ за счет увеличения уровня лактоферрина и секреторного IgA в слизистой оболочке дыхательных

путей [44] и индукции синтеза интерферонов [45]. Как известно, однократный прием Иммунофлазида вызывает усиление синтеза интерферона α до 6 суток с пиковыми показателями на вторые сутки [45].

Второе исследование [43] проводилось в осенне-зимний период 2008 года на базе областного Дома ребенка г. Донецка. В исследование были включены 80 детей в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. Первую группу (28 человек) составили дети, переносившие на момент начала исследования ОРЗ и получавшие препарат Иммунофлазид с терапевтической целью. Во вторую группу были включены 27 детей, которые не имели признаков респираторной инфекции на момент включения в исследование и получали Иммунофлазид с профилактической целью. Контрольную группу (25 человек) составили дети без признаков ОРЗ на момент включения в исследование, не получавшие Иммунофлазид (как для лечения, так и для профилактики). При возникновении симптомов ОРЗ этой группе назначалось общепринятое лечение — жаропонижающие препараты, $\alpha 2$ -интерфероны, симптоматическая терапия.

Лечение ОРВИ с использованием препарата Иммунофлазид позволило сократить длительность заболевания детей на 2,31 дня в сравнении с контрольной группой, а также снизить количество случаев тяжелых форм в 1,5 раза. Среди детей, получавших в течение недели Иммунофлазид в качестве профилактики развития ОРВИ, количество заболевших составило 22,2 % ($n = 6$: пятеро первого года жизни и один 2 лет и 3 месяцев), в то время как в контрольной группе за период наблюдения заболели 56,0 % ($n = 14$) детей. В группе детей, получавших Иммунофлазид с профилактической целью, ОРВИ протекали в легкой форме, тяжелого течения не наблюдалось. У детей контрольной группы тяжелое течение ОРВИ регистрировалось в 57 % случаев. Следует отметить, что у детей, принимавших препарат с профилактической целью, длительность течения ОРВИ составила в среднем $3,3 \pm 0,7$ дня, причем клинически у них наблюдались катаральные явления на фоне субфебрильной температуры, которые купировались к концу четвертых суток. Тогда как в контрольной группе длительность ОРВИ составила $9,7 \pm 1,6$ дня (т.е. в 2,9 раза больше), что было обусловлено развитием осложнений (отит, бронхит) [43].

Наши данные согласуются с литературными сведениями [46–48]. Так, в исследовании, проведенном Ю.Г. Резниченко и соавторами в 2008 году, проанализирована посещаемость детьми дошкольного возраста детского учреждения и их заболеваемость. В связи с болезнью дети контрольной группы пропустили 13,5 дня, а получавшие 2-недельные курсы профилактического лечения сиропной формой Протефлазида — 9,9, что на треть меньше. Кроме того, в данном исследовании показана антиоксидантная и иммуномодулирующая (значимо повысились уровни секреторного IgA, интерферонов α и γ) активность Протефлазида [46].

Следует отметить, что, несмотря на индукцию интерферонотропности, Протефлазид и его производные не вызывают рефрактерности иммунной системы, что позволяет длительно применять препарат.

Согласно данным М.П. Пинчука [49], отсутствие иммуномодулирующего действия противовирусных препаратов, особенно на фоне персистенции ряда иных вирусных инфекций, может быть вызвано иммунным дистресс-синдромом, который характеризуется последовательными стадиями: иммунотоксикоз — иммунодефицит — иммунопаралич с функциональной несостоятельностью моноцитов. Проведенное нами исследование показателей иммунного статуса у ЧДБД [50] свидетельствует об эффективности разработанного комплекса этиопатогенетической и иммунотропной терапии и отсутствии побочных неблагоприятных воздействий. Отмечено именно иммуномодулирующее действие препарата, так как звенья иммунной системы, в которых наблюдался наибольший дисбаланс, в конце курса терапии приблизились к средневозрастной норме вне зависимости от характера их изменений (в сторону увеличения или снижения показателей) [51].

Полученные данные говорят и об активации противовирусного иммунитета, что подтверждается увеличением после терапии уровней интерферона α (с $10,25 \pm 1,26$ пг/мл до $39,89 \pm 5,24$ пг/мл, $p < 0,001$).

Уменьшение уровней перманентного воспаления подтверждается снижением показателей провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли α (с $84,37 \pm 28,61$ пг/мл до $4,20 \pm 2,90$ пг/мл, $p < 0,001$), что свидетельствует об уменьшении антигенной нагрузки вследствие угнетения репликации папилломавирусной инфекции. Уменьшение концентрации ИЛ-2 (с $187,34 \pm 58,41$ пг/мл до $28,17 \pm 15,12$ пг/мл, $p < 0,001$) и ИЛ-6 (с $24,85 \pm 4,65$ пг/мл до $16,09 \pm 8,45$ пг/мл, $p < 0,001$), по нашему мнению, может свидетельствовать о восстановлении цитокинового баланса на фоне снижения активности хронического воспалительного процесса.

Тенденция к нормализации показателей провоспалительных ИЛ-4 (с $54,18 \pm 13,25$ пг/мл до $14,35 \pm 7,98$ пг/мл, $p < 0,001$) и ИЛ-10 (с $14,25 \pm 1,69$ пг/мл до $13,62 \pm 3,25$ пг/мл, $p = 0,17$) также свидетельствует о достижении относительно цитокинового баланса и затихании воспалительного процесса, который из вялотекущего, характерного для персистенции инфекции, приобретает черты острого, свидетельствующего об адекватной иммунной реакции на чужеродные агенты.

Таким образом, применение предложенного нами комплекса терапии позволяет создать «иммунологический отдых», позволяющий восстановить функционально-регуляторные связи в системе иммунитета.

Можно отметить, что применение флавоноидов с противовирусным и иммуномодулирующим действием (Протефлазид, Иммунофлазид) у ЧДБД обу-

словливает не только выраженный терапевтический эффект при лечении острых вирусных инфекций, но и значимо более длительную ремиссию и стойкий противорецидивный эффект.

Иммунофлазид [44] принимают за 20–30 мин до еды. В педиатрической практике препарат применяют следующим образом:

- дети до 1 года — по 0,5 мл 2 раза в сутки;
- от 1 до 2 лет — по 1 мл 2 раза в сутки;
- от 2 до 4 лет: с 1-го по 3-й день — по 1,5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 3 мл 2 раза в сутки;
- от 4 до 6 лет: с 1-го по 3-й день — по 3 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 4 мл 2 раза в сутки;
- от 6 до 9 лет: с 1-го по 3-й день — по 4 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 5 мл 2 раза в сутки;
- от 9 до 12 лет: с 1-го по 3-й день — по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 6 мл 2 раза в сутки;
- дети старше 12 лет и взрослые: с 1-го по 3-й день — по 5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 8 мл 2 раза в сутки.

Для профилактики гриппа и других ОРВИ препарат применяют от 2 до 4 недель. Во время эпидемии длительность приема препарата может быть увеличена до 6 недель.

Учитывая возможные рецидивы инфекций, вызванных персистирующими возбудителями, у ЧДБД курсы лечения Протефлазидом [52] проводят 2–4 раза в год в возрастных дозах. Длительность приема у часто и длительно болеющих детей — до 3–4 (при необходимости — до 12) месяцев, она зависит от выявленного агента, а также от нарушений в соматическом и иммунологическом статусе пациентов, частоты и тяжести клинических проявлений и рецидивов [49].

Выводы

Комплексная реабилитация часто болеющих детей на всех этапах оздоровления (семья, организованный коллектив, поликлиника, санаторий) должна включать проведение профилактических мероприятий, направленных на предупреждение заболеваний, укрепление здоровья детей, а также лечебные воздействия, способствующие коррекции выявленных патологических отклонений.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у детей растительные средства, относящиеся к группе флавоноидов, показавшие высокий противовирусный и иммуномодулирующий эффект, — Иммунофлазид и Протефлазид.

Список литературы

1. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети. Клинико-социальные аспекты. Пути оздоровления / Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. — Саратов: Изд-во Саратовского медуниверситета, 1986. — 184 с.
2. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа Союза педиатров России. — М., 2002. — 73 с.
3. Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 66–73.

4. Романцов М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Еришов. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 192 с.
5. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Т.Б. Сенцова // Медицинский совет. — 2007. — № 3. — С. 16-22.
6. Реабилитация в закрытых детских учреждениях часто болеющих детей с маркерами активности герпетических инфекций / В. Краснов, А. Кулова, Е. Кулова [и др.] // Врач. — 2007. — № 12. — С. 68-70.
7. Марушко Ю.В. Часто хворіючі діти — актуальна проблема педіатрії / Ю.В. Марушко, П.С. Мошчич, В.М. Сонькін // ПАГ. — 1999. — № 4. — С. 69-70.
8. Макарова З.С. Оздоровление и реабилитация часто болеющих детей в дошкольном учреждении / З.С. Макарова, Л.С. Голубева. — М.: Гуманит. изд. центр «ВЛАДОС», 2004. — 270 с.
9. Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии // Здоровье Украины. — 2004. — № 108. — С. 25.
10. Альбицкий В.Ю. Часто болеющие дети / В.Ю. Альбицкий, А.А. Баранов, И.А. Камаев. — Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2003. — 180 с.
11. Юлиш Е.И. Иммунные сдвиги у часто и длительно болеющих детей с персистирующей внутриклеточной инфекцией / Юлиш Е.И., Иванова Л.А., Чернышева О.Е. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 4. — С. 109.
12. Маркова Т.П. Практическое пособие по клинической иммунологии и аллергологии / Т.П. Маркова, Л.В. Луис, Н.В. Хорошилова; Под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. — М.: Торус Пресс, 2005. — 176 с.
13. Батюк В.С. Синтез производных бензо- γ -пирона на основе природных продуктов // Технология и стандартизация лекарств / Под ред. В.П. Георгиевского, Ф.А. Конева — Х.: Рипре, 1996. — Т. 1. — С. 153-154.
14. Ozelcik B. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids / B. Ozelcik, M. Kartal, I. Orhan // Pharm. Biol. — 2011. — № 49(4). — P. 396-402.
15. Proanthocyanidin-enriched extract from *Myrothamnus flabellifolia* Welw. exerts antiviral activity against herpes simplex virus type 1 by inhibition of viral adsorption and penetration / K. Gescher, J. Kuhn, E. Lorentzen [et al.] // Journal of Ethnopharmacology. — 2011. — Vol. 134. — P. 468-474.
16. Houttuynoids A-E, anti-herpes simplex virus active flavonoids with novel skeletons from *Houttuynia cordata* / S.D. Chen, H. Gao, Q.C. Zhu [et al.] // Organic Letters. — 2012. — № 14(7). — P. 1772-1775.
17. Lyu S.Y. Antitherpetic activities of flavonoids against herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro / S.Y. Lyu, J.Y. Rhim, W.B. Park // Arch. Pharm. Res. — 2005. — № 28(11). — 1293-1301.
18. Digallate dimers of (–)-epigallocatechin gallate inactivate herpes simplex virus / C.E. Isaacs, W. Xu, G. Merz [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. — 2011. — № 55(12) — P. 5646-5653.
19. Potent antiviral flavone glycosides from *Ficus benjamina* leaves / L. Yarmolinsky, M. Huleihel, M. Zaccai, S. Ben-Shabat // Fitoterapia. — 2012. — № 83(2). — P. 362-367.
20. Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle / R. Khachatoorian, V. Arumugaswami, S. Raychaudhuri [et al.] // Virology. — 2012. — № 433(2). — 346-355.
21. Zamora-Ros R. Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study / R. Zamora-Ros, V. Fedirko, A. Trichopoulos // Int. J. Cancer. — 2013. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649669>.
22. Дадали В.А. Специальный курс лекций для компании Vision «Современные основы рационального питания здорового и больного человека. Биологически активные добавки к пище». Лекция № 11 «Флавоноиды. Биологическая роль. Применение в профилактической и клинической медицине» [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://antioxbio.ru/2011/06/flavonoidy-biologicheskaya-rol-primenenie-v-profilakticheskoy-i-klinicheskoy-medicine/3/>
23. Neurochemical and behavioral effects of green tea (*Camellia sinensis*): a model study / B. Mirza, H. Ikram, S. Bilgrami [et al.] // Pak. J. Pharm. Sci. — 2013. — № 26(3). — 511-516.
24. Нарингенин и его антиканцерогенные свойства [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://wordscience.ru/articles-2-4736.html>
25. Proanthocyanidins and other flavonoids in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Italy / M. Rossi, V. Edefonti, M. Parpinel [et al.] // Br. J. Cancer. — 2013. — Mode of access: <http://www.readcube.com/articles/10.1038/bjc.2013.447>
26. Cleome arabica leaf extract has anticancer properties in human cancer cells / C. Tigrine, P. Bulzoni, S. Leone [et al.] // Pharm. Biol. — 2013. — Mode of access: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/13880209.2013.796563>
27. Antioxidant and antiproliferative properties of methylated metabolites of anthocyanins / I. Fernandes, F. Marques, V. de Freitas, N. Mateus // Food Chem. — 2013. — № 141(3). — P. 2923-2933.
28. Protective effects of quercetin on cadmium-induced cytotoxicity in primary cultures of rat proximal tubular cells / L. Wang, S.Q. Lin, Y.L. He [et al.] // Biomed. Environ. Sci. — 2013. — № 26(4). — P. 258-267.
29. Dietary flavonoid genistein induces Nrf2 and phase II detoxification gene expression via ERKs and PKC pathways and protects against oxidative stress in Caco-2 cells / X. Zhai, M. Lin, F. Zhang [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. — 2013. — № 57(2). — P. 249-259.
30. The influence of curcumin, quercetin, and eicosapentaenoic acid on the expression of phase II detoxification enzymes in the intestinal cell lines HT-29, Caco-2, HuTu 80, and LT97 / J. Odenthal, B.W. van Heumen, H.M. Roelofs // Nutr. Cancer. — 2012. — № 64(6). — P. 856-63.
31. Романюк Ф.П. Эффективность иммуномодулятора деринат у детей, подверженных частым респираторным инфекциям / Ф.П. Романюк, Н.М. Калинина, И.И. Жерносеков // Современная педиатрия. — 2009. — № 1(23). — С. 49-52.
32. Кладова О.В. Функциональное состояние Т- и В-клеточного звеньев иммунитета у часто болеющих ОРЗ детей / О.В. Кладова, Е.В. Замахина, Е.П. Бутакова и др. // Детские инфекции. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 15-19.
33. Лекарственные формы, содержащие индивидуальные флавоноиды [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.fitotime.ru/content/view/33/36/>
34. Флавоноиды в медицине [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://phytoblog.ru/2011/07/flavonoidy-v-medicine/>
35. Рыбалко С.Л., Краснобаев Е.А., Жеребцова Э.Н. и др. Современное состояние проблемы гриппа А H1N1 2009 // Украина. Здоров'я нації. — 2010. — № 3(15). — 169-178.
36. EuroFlu Weekly Electronic Bulletin 2010 / World Health Organization. — Mode of access: www.euroflu.org/cgi-files/bulletin_v2.cgi
37. Nicoll A. A new decade, a new seasonal influenza: the Council of the European Union Recommendation on seasonal influenza vaccination // Euro Surveill. — 2010. — Mode of access: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N01/art19458.pdf>
38. Хлынина Ю.О. Характеристика микробной популяции на слизистых оболочках ротоглотки у часто болеющих детей / Ю.О. Хлынина, Л.В. Крамарь // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: Материалы X Конгресса детских инфекционистов России. — М.: Ассоциация педиатров-инфекционистов, 2011. — С. 118-119.
39. Савицкая Н.А. Диагностика и характеристика оппортунистических инфекций у часто болеющих детей при острых респираторных заболеваниях и в периоде ремиссии: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.10. — М., 2007. — 24 с.
40. Орлова С.Н. Рибомунил в коррекции дисбиоза слизистых оболочек верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта у детей с рецидивирующими стенозирующими ларинготрахеитами / С.Н. Орлова, А.И. Рывкин // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 49-53.
41. Заплатников А.Л. Современные возможности эффективной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций в программах оздоровления часто болеющих детей / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина, А.А. Гирина, А.В. Суздальников, И.В. Ленисева // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10, № 1. — С. 56-59.

42. Эффективность иммунофлазида в профилактике острых вирусных инфекций у детей дошкольного возраста / Е.И. Юлиш, Ю.А. Сорока, М.А. Истрати, С.Я. Ярошенко // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 6(26). — С. 100-101

43. Новые подходы к профилактике и терапии острых респираторных инфекций у детей раннего возраста, проживающих в домах ребенка / Юлиш Е.И., Бальчевцева И.В., Гадецкая С.Г. [и др.] // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 3 (25). — С. 15-18.

44. Инструкция по медицинскому применению препарата Иммунофлазид® (Immunoflazidum®). Утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 685 от 21.10.2011. Регистрационное свидетельство № UA/5110/01/01. — Офіц. вид. — 2011 (Нормативний документ МОЗ України. Інструкція).

45. Панасюк О.Л. Етіопатогенетична терапія герпесвірусної інфекції із застосуванням протефлазиду та ультрафіолетового опромінювання крові: Дис... канд. мед. наук: 14.01.13. — К., 2007. — 180 с.

46. Резниченко Ю.Г. Поиск путей профилактики острых респираторных заболеваний у детей — жителей крупного промышленного города / Ю.Г. Резниченко, Р.Л. Шевченко, В.И. Бессикало [и др.] // *Современная педиатрия*. — 2008. — № 2. — С. 49-50.

47. Назаренко В.І. Досвід використання препарату «Імунофлазид» у лікуванні та профілактиці грипу і гострих

респіраторних інфекцій / В.І. Назаренко, Н.М. Овчиннікова // *Совр. педиатрия*. — 2009. — № 1(23). — С. 1-2.

48. Токарчук Н.І. Використання імунофлазиду для профілактики та лікування грипу і ГРВІ у дітей під час сезонного підвищення захворюваності / Н.І. Токарчук, Л.С. Стариць // *Совр. педиатрия*. — 2012. — № 1(41). — С. 123-127.

49. Пинчук М.П. Роль иммунных нарушений при гриппе и пути их коррекции // *Новая медицина тысячелетия*. — 2010. — № 2. — С. 16-23.

50. Оценка эффективности реабилитации часто и длительно болеющих детей / Юлиш Е.И., Ярошенко С.Я., Сулиманова Е.С., Шалабода А.Д. // *Здоров'я України*. — 2012. — № 2. — С. 26-27.

51. Ярошенко С.Я. Реабілітація дітей з підвищеною захворюваністю на гострі респіраторні інфекції, які мешкають в дитячих закладах закритого типу: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького, НДІ мед. пробл. сім ї. — Донецьк, 2011. — 25 с.

52. Инструкция по медицинскому применению препарата Протефлазид® (Proteflazidum®). Утверждено приказом Министерства здравоохранения Украины № 113 от 01.03.2011. Регистрационное свидетельство № UA/4220/01/01. — Офіц. вид. — 2011 (Нормативний документ МОЗ України. Інструкція).

Получено 11.09.13 □

Юліш Є.І., Ярошенко С.Я.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Yulish Ye.I., Yaroshenko S.Ya.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

ЧАСТО ХВОРІЮЧІ ДІТИ І ТАКТИКА ПЕДІАТРА

Резюме. Стаття відображає основні підходи до лікування та профілактики гострих респіраторних захворювань у дітей, які часто та тривало хворіють, із застосуванням препаратів рослинного походження. Проведено аналіз власних досліджень ефективності препаратів Імунофлазид і Протефлазид у пацієнтів різних категорій, результати співвіднесені з літературними даними. Доведено високу ефективність даних препаратів як для лікування, так і для профілактики гострих респіраторних захворювань у часто хворіючих дітей.

Ключові слова: часто хворіючі діти, лікування, профілактика, флавоноїди, Імунофлазид, Протефлазид.

SICKLY CHILDREN AND PEDIATRICIAN'S APPROACH

Summary. This article presents the main approaches to the treatment and prevention of acute respiratory diseases in sickly and chronic children with the use of herbal drugs. The analysis of own researches on the efficiency of Immunoflazidum and Proteflazidum preparations in patients of different categories has been carried out, the results are correlated with the published data. High efficiency of these drugs for both treatment and prevention of acute respiratory acute respiratory diseases in sickly children is proved.

Key words: sickly children, treatment, prevention, flavonoids, Immunoflazidum, Proteflazidum.