

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОРЗ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Ю. О. Хлынина, Л. В. Крамарь

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) по-прежнему остаются ощутимой медицинской и социально-экономической проблемой, так как составляют около 90 % всей инфекционной патологии [10]. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. Удельный вес часто болеющих детей (ЧБД) может составлять от 15 до 50 % и зависит от возраста, эпидемиологических и социальных условий. Отсутствие в МКБ-10 широко используемого

в России термина ЧБД еще раз подтверждает, что этот термин не является диагнозом, а объединяет в группу диспансерного наблюдения детей, которые чаще, чем их сверстники, болеют ОРИ.

До настоящего времени в группу ЧБД относят детей на основании критериев, предложенных А. А. Барановым и В. Ю. Альбицким в 1986 г., которые основаны на «допустимой» частоте острых респираторных заболеваний в год в зависимости от возраста ребенка (см. табл.) [3].

Критерии включения детей в группу ЧБД (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, 1986)

| Возраст детей | Частота ОРЗ (эпизодов/год) |
|----------------------|----------------------------|
| Дети 1-го года жизни | 4 и более |
| Дети до 3 лет | 6 и более |
| Дети 4-5 лет | 5 и более |
| Дети старше 5 лет | 4 и более |

Частые ОРИ могут приводить к нарушению физического и нервно-психического развития детей, формированию невротических реакций. Ограничение возможности общения со сверстниками приводит к социальной дезадаптации ребенка. С другой стороны, контакт и взаимодействие с респираторными инфекциями – необходимые условия становления иммунной системы ребенка, приобретение им иммунологического опыта, необходимого для адекватного реагирования на микробную агрессию. Однако частые респираторные заболевания, следующие одно за другим, безусловно, оказывают на ребенка негативное воздействие [1].

Многочисленными исследованиями было установлено влияние различных эндогенных и экзогенных факторов, приводящих к таким нарушениям. Основные экзогенные факторы включают загрязнение окружающей среды промышленными поллютантами, пассивное курение, начало посещения организованных детских коллективов с массивной экспозицией к новым для ребенка инфекционным агентам. Эндогенные причины возникновения частых ОРЗ включают в первую очередь

аллергию и наследственную предрасположенность к неадекватной иммунной реактивности [4].

Изучение иммунной системы ЧБД выявляет особенности ее функционирования, которые в значительной степени связаны с развитием и созреванием иммунной системы ребенка. Последние исследования показали, что у ЧБД, даже в период клинического благополучия и при отсутствии признаков ОРЗ, выявляются отчетливые изменения в межклеточном взаимодействии в иммунной системе: достоверно повышено содержание провоспалительных интерлейкинов (IL-2, IL-4), в том числе интерлейкинов, участвующих в хронизации воспаления (IL-6, IL-8). Это сопровождается снижением клеточной цитотоксичности, дисиммуноглобулинемией и повышением уровня клеток, экспрессирующих рецепторы, индуцирующие апоптоз. При этом индуцированная продукция провоспалительных цитокинов была недостаточной, что свидетельствует об истощении резервных возможностей иммунной системы организма ребенка. Снижение количества CD11b-клеток, куда входят гранулоциты,

моноциты, натуральные киллеры и макрофаги, экспрессирующие молекулы межклеточной адгезии, а также уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих межклеточные молекулы адгезии 1-го типа и рецепторы к риновирусам, во многом объясняет повышение чувствительности детей к повторным респираторным вирусным инфекциям и склонность их к развитию бактериальных осложнений, а недостаточность резервных возможностей интерфероногенеза, особенно в плане синтеза гамма-интерферона, осуществляющего мощную противовирусную защиту в организме, несмотря на нормальный уровень интерферона в сыворотке крови, объясняет сохранение вялотекущей реакции воспаления в организме ребенка даже при отсутствии клинических признаков ОРЗ [7].

Таким образом, полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что иммунная система ЧБД хотя и не имеет грубых первичных и приобретенных дефектов, но характеризуется крайней напряженностью процессов иммунного реагирования, нарушением межклеточной кооперации и недостаточностью резервных возможностей, что, по-видимому, является результатом длительного и массивного антигенного воздействия на организм ребенка.

Известно также, что период раннего детства характеризуется интенсивным развитием лимфоэпителиальной глоточной системы (ЛЭГС). Обычно, начиная со второго года жизни ребенка, постепенно формируются небные миндалины, причем у большинства детей миндалины появляются в последней четверти первого года жизни. На втором году начинается формирование глоточной миндалины (аденоидов), которая локализуется в так называемой «стратегической зоне» верхних дыхательных путей, там, где регистрируется наиболее интенсивное антигенное воздействие [6].

ЛЭГС обладает выраженной лимфопоэтической функцией, участвует в генерации (производстве) и «обучении» В-клонов лимфоцитов для «своего региона» – слизистой оболочки дыхательных путей, где они и осуществляют местную продукцию антител классов А и М (IgA и IgM). В небных и глоточной миндалинах имеются фолликулы с герминативными центрами, представляющими В-зону. Они относятся к тимуснезависимым структурам миндалин. Т-лимфоциты сосредоточены в экстрафолликулярной зоне миндалин и являются тимусзависимой клеточной структурой. Эпителиоциты слизистой оболочки носоглотки и миндалин образуют петлистую сеть, где

сосредотачиваются мигрирующие из общего кровотока лимфоциты – так называемый лимфоэпителиальный симбиоз.

Суть лимфоэпителиального симбиоза заключается в том, что, проходя между эпителиальными клетками, лимфоциты нарушают целостность эпителиального покрова, образуя так называемые «физиологические раны» или «ходы», которые обеспечивают контакт лимфоидной ткани глотки и миндалин с внешней средой. В условиях целостности эпителиального покрова слизистой носоглотки именно эти внутриэпителиальные ходы «дозируют» поступление антигенов в ЛЭГС, обеспечивая адекватную антигенную нагрузку на лимфоидный аппарат глотки, необходимую для защиты респираторного тракта. При нарушении целостности эпителия под воздействием повторных инфекций антигенная нагрузка на ЛЭГС неизмеримо возрастает. Это может сопровождаться перенапряжением, истощением или расстройством защитных механизмов.

Функциональная активность ЛЭГС находится в тесной зависимости от возраста и морфологической зрелости ребенка. А возрастная эволюция ЛЭГС находится под генетическим контролем и зависит от морфотипа данного индивидуума. Наряду с генетически детерминированной склонностью к гиперплазии и замедленной редукции ЛЭГС на процессы ее эволюции немалое влияние оказывает воздействие внешних, фенотипических факторов. Таких факторов множество. Это – экологическое неблагополучие окружающей среды, проживание в сырых, плохо вентилируемых помещениях, большая скученность в помещениях, посещение детских коллективов, недостаточное и/или неправильное питание, неправильное лечение предшествующих респираторных заболеваний, перенесенные тяжелые заболевания, особенно инфекционные, глистная инвазия, повторяющиеся стрессовые воздействия, а также ряд других факторов. При достаточно интенсивном воздействии фенотипических факторов они способны нарушить хрупкое равновесие между нормой и патологией, и у ребенка, имеющего генетическую предрасположенность, развивается выраженная гиперплазия ЛЭГС, нарушается лимфоэпителиальный симбиоз, создаются предпосылки для неадекватной стимуляции иммунной системы, преодоления порога ее толерантности, формирования иммунной дисфункции [5].

Таким образом, выявленные у ЧБД особенности клеточного и гуморального иммунитета и фагоцитоза, а также дисбаланс в цитокиновом и интерфероновом статусах

свидетельствуют о напряженном функционировании иммунной системы и ЛЭГС и о возможном истощении резервов противоинфекционной резистентности у этой группы детей.

На сегодняшний день изучено уже более 200 вирусов, являющихся возбудителями ОРИ, которые образуют между собой разнообразные группы (вирусы гриппа и парагриппа, энтеровирусы, аденовирусы, риновирусы и др.). Каждый отдельно взятый вирус состоит из сердцевинной части, представленной комплексом нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК) и белков, – нуклеопротеида, и оболочки, образованной белковыми субъединицами, – капсида. У некоторых вирусов имеется дополнительная мембраноподобная оболочка, включающая липиды и поверхностные гликопротеины, определяющие его инфекционные свойства, антигенность и иммуногенность. При инфицировании все основные процессы жизнедеятельности клетки, в первую очередь синтез нуклеиновых кислот и белков, оказываются под контролем вирусного генома. В результате за счет ресурсов клетки создаются основные компоненты вирионов, которые после самосборки покидают ее.

Несмотря на разнообразие вирусов, для патогенеза большинства ОРИ в целом характерны единые механизмы. Продолжительность инкубационного периода составляет от 2 до 5 суток (в среднем 2–3 суток). Инфицирование респираторными вирусами сопровождается взаимодействием возбудителей с рецепторами эпителиоцитов слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Вирусы (особенно вирус гриппа) вызывают дегенерацию, некроз и метаплазию эпителия, влияют на проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, нарушают фагоцитоз и хемотаксис, уменьшают мукоцилиарный клиренс, увеличивают бактериальную адгезию и колонизацию патогенными микробами. В результате воздействия на эпителиальные клетки вирусы перенастраивают работу инфицированной клетки, задействуя клеточные ферменты в синтезе вирусных белков, что приводит к образованию новых, дочерних, вирионов. При этом в инфицированной клетке нарушаются физиологические механизмы жизнедеятельности, нарастают метаболические изменения. Процесс первичной вирусной репликации заканчивается высвобождением дочерних вирионов из инфицированной клетки. Образовавшиеся вирионы проникают в еще неповрежденные эпителиоциты слизистой оболочки дыхательных путей, а также

попадают в сосудистое русло. Развивающаяся при этом вирусемия клинически проявляется симптомами продромального периода заболевания (недомогание, озноб, головная боль и др.). Вирусемия, как правило, носит кратковременный характер и не приводит к генерализации, но при определенных условиях может способствовать дальнейшему распространению инфекции [8].

Различные вирусы избирательно воздействуют на определенные отделы респираторной системы, вызывая выраженное поражение тех структур респираторного тракта, к которым имеют повышенную тропность. В некоторых случаях характерная клиническая картина заболевания помогает предположить вероятную этиологию ОРИ. Так, преимущественное поражение гортани с развитием стенозирующего ларингита (крупа) типично для гриппозной или парагриппозной этиологии ОРИ. Риновирусы и коронавирусы чаще являются причиной ринита и назофарингита. Вирусы Коксаки нередко вызывают острые заболевания носоглотки в виде фарингита, ангины, в то время как подавляющая часть случаев лихорадки с фарингоконъюнктивитом обусловлена аденовирусной инфекцией. ОРИ с синдромом бронхиальной обструкции у детей раннего возраста наиболее часто вызывается респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа. Бронхит – частое проявление ОРИ, преимущественно вирусной этиологии, характеризующееся поражением нижних дыхательных путей. Острый бронхит обычно сочетается с проявлениями инфекции верхних дыхательных путей: назофарингитом, ринитом, трахеитом. При остром первичном трахеобронхите вирусной природы кашель сначала сухой, непродуктивный, частый. Через несколько дней кашель становится влажным, начинает отделяться мокрота. Как правило, указанные симптомы ослабевают в течение 5–10 дней, однако у ЧБД кашель может сохраняться длительное время. При возникновении обструкции возможно появление одышки [2].

Основными бактериальными возбудителями ОРЗ являются пневмотропные микроорганизмы, в том числе пневмококк и другие грамположительные кокки, *H. influenzae* типа *b*, *M. catarrhalis*, атипичные возбудители (микоплазмы, хламидии) и т. д. Считают, что первичная вирусная инфекция часто приводит к активации эндогенной условно-патогенной флоры. Причина более легкой трансформации этой микрофлоры в патогенную у ряда детей связана с индивидуальными особенностями

иммунного ответа, нарушением барьерной функции респираторного тракта, снижением местного иммунитета, а также с суперинфицированием бактериальными агентами. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и может быть основной причиной неблагоприятного исхода болезни. Характер клинической картины ОРЗ во многом обусловлен патогенными свойствами возбудителя [9].

Медицинская помощь ЧБД складывается из трех основных направлений:

1. Восстановительные или реабилитационные мероприятия, которые направлены на снижение антигенного воздействия, санацию местных очагов хронической инфекции и повышение резистентности организма ребенка в целом. Она проводится в периоде клинического благополучия.

2. Этиопатогенетическая терапия в период ОРЗ.

3. Вакциноterapia и неспецифическая профилактика ОРЗ.

Первое направление, восстановительное, или реабилитационное, лечение, хотя и является наиболее трудоемким, но оно – основа успешного ведения таких детей. Включает ряд общегигиенических мероприятий, которые необходимо проводить в семье:

- организация рационального режима дня ребенка;

- полноценный, достаточный по длительности сон;

- исключение переутомления и перевозбуждения;

- обязательные и достаточные по длительности прогулки, но без переохлаждения;

- ограничение посещения мест большого скопления людей и т. д.;

- полноценное питание, учитывающее возрастные особенности ребенка, склонность к аллергическим реакциям, разумное отношение к углеводистой пище и сладостям;

- прием поливитаминных препаратов, соответствующих возрасту ребенка и его нагрузкам;

- проведение в разумных пределах закалывающих мероприятий, таких как обливания прохладной водой, сон на свежем воздухе, ванны, души, бальнеотерапия, общий массаж, лечебная гимнастика, тренирующие занятия физкультурой.

Медикаментозная коррекция в период клинического благополучия проводится при обязательном участии ЛОР-врача, т. к. первоначально необходимо оценить объем оториноларингологической помощи. Если у ребенка

хроническая ЛОР-патология и там имеется очаг хронической инфекции, то в период клинического благополучия показано, наряду с общими оздоровительными мероприятиями, проведение местного лечения, объем которого определяется педиатром и отоларингологом и зависит от характера, степени выраженности и топике поражения. Местная терапия направлена на санацию хронических очагов инфекции, восстановление целостности слизистых носоглотки, подавление хронического воспаления, что, в конечном счете, обеспечивает снижение антигенной нагрузки на иммунную систему организма ребенка.

Местная терапия включает:

- орошения слизистых солевыми растворами типа аква марис, физиомер, салин и др.;

- использование бактерицидных пастилок типа стрепсилс, бронхikum, фарингосепт и др.;

- полоскание зева (у детей старше 4–5 лет) антисептическими растворами (гексорал, раствор фурацилина, отвары ромашки, зверобоя и т. д.), промывание носовых ходов, использование спрея гексорала;

- физиотерапевтические методы (УФО на миндалины, УВЧ, СВЧ и гелий-неоновое лазерное облучение на регионарные лимфоузлы, ингаляции с морской водой, маслом эвкалипта и т. д.);

- в некоторых случаях аспирация содержимого лакун небных миндалин, внутрилакунарное введение антисептических паст.

Этиопатогенетическое лечение ОРЗ у ЧБД включает противовирусную терапию, противовоспалительную терапию и местную и/или системную антибактериальную терапию.

В число противовирусных лекарственных средств входят:

- вещества, избирательно подавляющие репродукцию вирусов на различных этапах их жизненного цикла;

- интерфероны, эндогенные низкомолекулярные белки, обладающие противовирусным, иммуномодулирующим и противоопухолевыми эффектами;

- индукторы интерферонов – высоко- и низкомолекулярные соединения природного и синтетического происхождения, стимулирующие эндогенную выработку интерферонов в организме.

В настоящее время существует более 10 групп препаратов, действие которых основано на подавлении репликации вирусов. Однако применение их в педиатрической практике резко ограничено из-за высокой токсичности, так как метаболизм размножающихся вирусов тесно связан с метаболизмом клеток человека и воздействие на вирус

почти неизбежно оказывает влияние на клетки растущего и развивающегося организма ребенка. В результате в детском возрасте из противовирусных средств разрешено использование лишь единичных препаратов – ремантадина, альгирема, озельтамивира, занамивира.

Поэтому терапию ОРЗ следует начинать с назначения интерферонов или их индукторов. Препаратом выбора из интерферонов является комплексный препарат рекомбинантного интерферона-альфа-2b (ИНФ-альфа) с антиоксидантами – виферон. Введенные в виферон токоферол ацетат и аскорбиновая кислота усиливают противовирусную активность рекомбинантного ИНФ-альфа-2b в 10–14 раз, а кроме того, усиливается действие его на Т- и В-лимфоциты и нормализуется содержание IgE.

Назначают виферон детям до 7 лет по 150 000 МЕ 2 раза в день, детям старше 7 лет – по 500 000 МЕ 2 раза в день в свечах ректально в течение 5–10 дней. Затем – в течение 2 недель по 2 раза в день 3 раза в неделю, затем – 2 недели по 2 свечи 2 раза в неделю, затем – по 1 свече 1 раз в день 2 раза в неделю, далее – по 1 свече 1 раз в неделю 2 недели. Одновременно в остром периоде можно назначить местное лечение мазью виферона – обработка ротоглотки и интраназальное использование 2–4 раза в день.

При вирусной инфекции у детей старше 2,5 лет также используется индуктор интерферогенеза арбидол. Арбидол детский назначается по 1 таблетке 2 раза в день в первые 2 дня заболевания, затем – по 1 таблетке 2 раза в день 1 раз в 3 дня 3–5 раз. Детям старше 6 лет возможно назначение другого индуктора интерферогенеза амиксина.

При гриппе применяют вещества, подавляющие репликацию вирусов, римантадин (ремантадин, альгирем), озельтамивир (тамифлю), занамивир (реленза). Они препятствуют адсорбции вирусов, проникновению в клетку хозяина и «раздеванию» вируса. Римантадин обладает активностью в основном по отношению к вирусу гриппа А. Поэтому показанием к его назначению является установленная или высоковероятная гриппозная этиология болезни (соответствующая эпидемическая обстановка, «запаздывание» катаральных симптомов ОРЗ на период от нескольких часов до 1–2 дней, тяжелая, прогрессирующая симптоматика ОРЗ), поскольку в этой ситуации высок риск неблагоприятного исхода заболевания.

Ремантадин назначают детям старше 1 года внутрь из расчета 5 мг/кг массы тела в сутки (но не более 15 мг) в 2 приема в течение

5 дней. Доза альгирема в 1-й день лечения составляет 10 мг 3 раза, во 2-й и 3-й дни – 10 мг 2 раза, на 4-й день – 10 мг 1 раз в сутки.

Тамифлю назначают у детей старше 1 года в виде суспензии, исходя из массы тела ребенка: до 15 кг – 30 мг; 15–23 кг – 45 мг; 23–40 кг – 60 мг и свыше 45 кг – 75 мг 2 раза в сутки. Реленза назначается детям с 5 лет. Рекомендуемая доза занамивира составляет 2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза – 20 мг.

Противовоспалительной терапией является фенспирид (эреспал). Действие эреспала основано на том, что, нарушая транспорт ионов кальция в клетки, препарат снижает активность фосфолипазы А2. Это, в свою очередь, замедляет скорость каскада реакций метаболизма арахидоновой кислоты. В результате замедляется образование простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов – основных факторов, инициирующих сосудистую фазу воспаления, уменьшается степень воспалительного отека тканей и секреторной активности бокаловидных клеток слизистых оболочек. Кроме того, эреспал подавляет синтез гистамина и уровень экспрессии альфа1-адренорецепторов. Это способствует меньшей напряженности 2-й фазы воспаления – фазы клеточной инфильтрации. За счет влияния на все фазы воспаления, эреспал уменьшает отек, гиперпродукцию слизи, способствуя этим восстановлению активности реснитчатого эпителия и дренажной функции респираторного тракта. Эреспал оказывает положительное влияние на функциональное состояние бронхов. Отсутствие возрастных ограничений и высокий терапевтический эффект позволяет рассматривать эреспал в качестве препарата выбора противовоспалительной терапии острых инфекций респираторного тракта у детей. Эреспал назначается в дозе 4 мг/кг массы тела (до 10 кг 2–4 ч. л., после 10 кг 2–4 ст. л.) в сутки в течение 5–7 дней.

Особое значение имеет проведение местного антибактериального лечения. Местная антибактериальная терапия была предложена сравнительно недавно, но уже привлекла к себе пристальное внимание ЛОР-врачей и педиатров, так как она позволяет значительно снизить частоту использования системной антибактериальной терапии, способствует санации хронических очагов инфекции и тем самым значительно уменьшает антигенную нагрузку на ЛЭГС.

Препаратом местной антибактериальной терапии является фюзафюнжин – биопарокс. Причем фюзафюнжин относится к антибиотикам растительного происхождения. Биопарокс

используется в виде спрея для орошения слизистой. Орошения проводят 4 раза в день. При этом создается достаточно высокая концентрация препарата в месте введения. Так, при использовании биопарокса в тканях носоглотки достигается концентрация растительного антибиотика фюзафюнжина от 160 до 240 мкг/л, что вполне достаточно для подавления инфекционного процесса. Ограничением использования этого препарата в детском возрасте является возраст. В частности, препараты назначают детям только старше 2,5 лет. Важно, что наряду с антибактериальным действием биопарокс обладает противовоспалительным эффектом. Он снижает продукцию свободных радикалов кислорода, подавляя синтез молекул межклеточной адгезии 1-го типа, способствует снижению продукции и высвобождению провоспалительных медиаторов и выбросу ранних интерлейкинов воспаления, оказывая отчетливое регулирующее влияние на местную воспалительную реакцию.

Поскольку приблизительно 70 % острых респираторных инфекций имеет вирусную природу, они не требуют проведения системной антибактериальной терапии. Это положение касается как большинства заболеваний верхних отделов респираторного тракта, так и острых бронхитов и трахеобронхитов. Многочисленные исследования показали, что назначение системных антибиотиков при респираторной вирусной инфекции не приводило к сокращению сроков лечения и числа осложнений.

Показанием к назначению системных антибиотиков является развитие явно бактериального воспалительного процесса в дыхательных путях: гнойного среднего отита, гнойного синусита, ангины, ларингита с явлениями стеноза гортани 2–3-й степени, острого гнойного трахеобронхита/бронхита, пневмонии, а также признаки микоплазменной или

хламидийной этиологии ОРЗ. Поэтому необходимо знать критерии бактериального воспаления. На бактериальную природу респираторной инфекции указывают:

- длительная (более 3 дней), фебрильная (выше 38,5 °С) температура;
- появление гнойных наложений, гнойного или слизисто-гнойного отделяемого;
- выраженная интоксикация;
- при отсутствии лихорадки и выраженной интоксикации – затяжной характер респираторной инфекции (более двух недель), основным проявлением которой является упорный непродуктивный кашель (признаки возможной хламидийной или микоплазменной инфекции).

Совокупность этих признаков может свидетельствовать в пользу бактериальной природы или присоединения бактериального компонента воспаления, что требует назначения системной антибактериальной терапии.

Наряду с этим прямым показанием к назначению системных антибактериальных средств являются:

- предположение или установленный диагноз пневмонии;
- эпиглоттит;
- гнойный отит;
- гнойный синусит;
- острый стрептококковый тонзиллит (фарингит);
- паратонзиллярный абсцесс.

Необоснованное назначение системных антибиотиков приводит к повышению риска побочных явлений, нарушению микробного биоценоза и способствует распространению лекарственной устойчивости.

Кроме того, при лечении ОРЗ проводится симптоматическая терапия, к которой относятся жаропонижающие и противокашлевые препараты, назальные деконгестанты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова В. А., Балаболкин И. И., Сенцова Т. Б. // Медицинский совет. – 2009. – № 3. – С. 16–22.
2. Зайцева О. В. // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 94–104.
3. Зайцева О. В., Зайцева С. В. // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 21. – С. 20–26.
4. Ильенко Л. И., Холодова И. Н., Сырьева Т. Н. // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 18. – С. 112–115.
5. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Под ред. Г. А. Самсыгиной. – М., 2006. – 280 с.
6. Кладовая О. В., Фомина В. Л., Фельдфик Л. И. // Детские инфекции. – 2009. – № 1. – С. 1–4.
7. Крамарь Л. В. Часто болеющие дети: подходы к лечению и реабилитации: монография / Л. В. Крамарь, Ю. О. Хлынина. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2013. – 120 с.
8. Осидак Л. В., Зарубаев В. В., Образцова Е. В. // Детские инфекции. – 2008. – № 4. – С. 35–41.
9. Савенкова М. С. // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 6. – С. 70–77.
10. Хлынина Ю. О. Часто болеющие дети: микробиологическое обоснование подходов к лечению и реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2012. – 25 с.