© Коллектив авторов, 2020

Нестерова И.В.^{1,2}, Митропанова М.Н.¹, Чудилова Г.А.¹, Ковалева С.В.¹,
Матушкина В.А.¹

Дефекты функционирования иммунной системы при рецидивирующих респираторных инфекциях у иммунокомпрометированных детей с врожденной расщелиной губы и нёба

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 350063, г. Краснодар, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, 117198, г. Москва, Российская Федерация

Резюме

Введение. Актуальность проблемы комплексной реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и нёба (ВРГН) обусловлена не только высокой частотой встречаемости данной патологии, но и определенными сложностями в проведении своевременного этапного хирургического лечения в связи с развитием возвратных инфекций респираторного тракта и ротовой полости.

Целью исследования стало изучение особенностей дефектного функционирования иммунной системы у иммунокомпрометированных детей с ВРГН в сравнении с иммунокомпрометированными детьми без врожденных пороков развития лица, которые страдают возвратными респираторными инфекциями с высокой частотой повторяемости в виде осложненных и неосложненных ОРВИ (10 и более эпизодов в год), обострений хронических заболеваний ротоглотки и верхних дыхательных путей.

Материал и методы. Под наблюдением находились 62 ребенка обоего пола (возраст 1–3 года). В 1-ю группу исследования вошли 20 детей (8 девочек, 12 мальчиков) с ВРГН на этапе подготовки к хирургической операции по устранению дефекта мягкого нёба, страдающих возвратными острыми инфекциями респираторного тракта и ротовой полости. Во 2-ю группу исследования были включены 22 ребенка (11 девочек и 11 мальчиков) с возвратными острыми респираторными инфекциями различной этиологии, не имеющие врожденных пороков челюстно-лицевой области. Группу сравнения составили 20 условно-здоровых детей соответствующего пола и возраста. Проведено клинико-анамнестическое и иммунологическое исследование. Методом проточной цитометрии изучено состояние субпопуляций CD3⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺-Т-лимфоцитов, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺, CD3-CD19⁺-В-лимфоцитов, CD3-CD16⁺CD56⁺-естественных киллерных клеток (ЕКК). Уровни сывороточных IgA, IgM, IgG определяли с помощью ИФА. Исследовали фагоцитарную и микробицидную функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), а также их спонтанную и индуцированную оксидазную активность.

Результаты. У детей с ВРГН были выявлены клинические признаки иммунокомпрометированности, о чем свидетельствовала частота повторных острых респираторных вирусных, герпес-вирусных инфекций и инфекций ротовой полости – до 10 и более раз в год, осложняющихся до 6–8 раз год бактериальными инфекциями, в связи с чем они получали до 6–8 курсов антибактериальной терапии в год. У детей с ВРГН преобладали комбинированные дефекты иммунной системы, связанные с дефицитом ЕКК, сывороточного IgG и нарушениями НГ: нейтропения, дефицит активно фагоцитирующих клеток, нарушение продукции активных форм кислорода. В группе исследования 2 у детей без ВРГН также были выявлены клинические признаки иммунокомпрометированности: частота повторных острых респираторных вирусных и герпес-вирусных инфекций достигала 10 и более раз в год, а частота бактериальных осложнений наблюдалась 2–3 раза

Для корреспонденции

Нестерова Ирина Вадимовна –
доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры
аллергологии и иммунологии
факультета непрерывного
медицинского образования
Медицинского института
ФГАОУ ВО
«Российский университет
дружбы народов»
Министерства
высшего образования и науки
Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация
E-mail: inesterova1@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

в год. В этой группе преобладала неадекватность иммунной системы на инфекционные процессы вследствие неадекватного реагирования врожденных и адаптивных механизмов противoinфекционной защиты в сочетании с различными дефектами функционирования НГ.

Заключение. У иммунокомпromетированных детей раннего возраста с ВРГН преобладают комбинированные дефекты иммунной системы вторичного характера, в то время как у иммунокомпromетированных детей раннего возраста без врожденных пороков лица имеет место дефектность ответа противовирусных механизмов иммунной защиты – неадекватный иммунный ответ на инфекционные патогены в сочетании с различными нарушениями функционирования НГ. Полученные данные обосновывают необходимость разработки новых иммунотерапевтических подходов, направленных на коррекцию выявленных дефектов функционирования иммунной системы у детей с ВРГН.

Ключевые слова: иммунная система; иммунокомпromетированные дети; врожденная расщелина губы и нёба; респираторные инфекции

Статья поступила 30.10.2019. Принята в печать 16.12.2019.

Для цитирования: Нестерова И.В., Митропанова М.Н., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Матушкина В.А. Дефекты функционирования иммунной системы при рецидивирующих респираторных инфекциях у иммунокомпromетированных детей с врожденной расщелиной губы и нёба. Иммунология. 2020; 41 (1): 64–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-64-73

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А18-118122690053-0.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nesterova I.V.^{1,2}, Mitropanova M.N.¹, Chudilova G.A.¹, Kovaleva S.V.¹,
Matushkina V.A.¹

Defects of immune system function in immunocompromised children with congenital cleft lip and palate and recurrent respiratory infections

¹ Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kuban State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Medical Institute, 117198, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Problem of comprehensive rehabilitation in children with congenital cleft lip and palate (CCLP) is actual, because this pathology has high frequency of occurrence and often has no possibility to conduct stage-by-stage surgical treatment in time in connection with the development of recurrent infections of the respiratory tract and oral cavity.

The aim of the study was to identify the characteristics of the functioning of the immune system in immunocompromised children with CCLP compared to immunocompromised children without congenital malformations of the face with recurrent respiratory infections (10 or more episodes per year) and exacerbations of chronic diseases of the oropharynx and upper respiratory tract.

Material and methods. 62 children of both sexes (aged 1–3 years) were monitored. 3 groups of children were formed. The 1st study group included 20 children (8 girls, 12 boys) with CCLP, suffering from recurrent acute viral infections of the respiratory tract, herpes-viral infection and different infection of oral cavity. All patients were at the stage of preparation for surgery to correct a soft palate defect. The study group 2 (without CCLP) included 22 children (11 girls and 11 boys) suffering from recurrent acute respiratory infections and herpes-viral infection. The comparison group consisted of 20 conditionally healthy children of the corresponding gender and age. A clinical, anamnestic and immunological study was conducted. The state of CD3⁺-, CD3⁺CD4⁺-, CD3⁺CD8⁺-T-lymphocytes subpopulations, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺-, CD3⁺CD19⁺-B-lymphocytes, CD3⁺CD16⁺CD56⁺-natural killer cells (NK) was studied by flow

For correspondence

Irina V. Nesterova – MD, Professor,
Professor of the Department
of Allergology and Immunology
of Faculty of Continuing Medical
Education of the Medical Institute,
Peoples' Friendship University of Russia,
(RUDN University), Moscow,
Russian Federation
E-mail: inesterova1@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-5339-4504>

cytometry. Serum IgA, IgM, and IgG levels were determined using ELISA. The phagocytic and microbicidal functions of neutrophilic granulocytes (NG), as well as their spontaneous and induced oxidase activity, were studied.

Results. All patients in the 1st study group (with CCLP) were immunocompromised. All of them had clinical signs of immunocompromising: the frequency of recurrent acute respiratory viral infections, herpes-viral infections and oral infections were more than 10 times a year, they were complicated up to 6–8 times a year by bacterial infections, and therefore children received up to 6–8 courses of antibacterial therapy per year. It was revealed that children with CCLP have combined defects of immune system: deficiency of NK, reduced level of serum IgG and disorders of the NG system: neutropenia, deficiency of actively phagocytic cells, impaired production of reactive oxygen species. In study group 2 (children without CCLP), clinical signs of immunocompromising were also detected: the frequency of repeated acute respiratory viral and herpes-viral infections reached 10 or more times a year, and the frequency of bacterial complications was observed 2–3 times a year. Other disorders of the immune system were detected in this group of patients: the inability of the immune system to respond to infectious pathogens prevailed due to an inadequate response of innate and adaptive mechanisms of antimicrobial protection in combination with various defects in the functioning of the NG.

Conclusion. Combined secondary immune system defects have been identified in immunocompromised children with CCLP. At the same time in immunocompromised children without CCLP we observed another change in the immune system: the defective response of antimicrobial immune defense mechanisms – an inadequate immune response to infectious pathogens in combination with various disorders of the functioning of NG. The obtained data justify the need to develop new immunotherapy approaches aimed at correcting the detected defects in the functioning of the immune system in children with CCLP.

Keywords: immune system; immunocompromised children; congenital cleft lip and palate; recurrent respiratory infections

Received 30.10.2019. Accepted 16.12.2019.

For citation: Nesterova I.V., Mitropanova M.N., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Matushkina V.A. Defects of immune system function in immunocompromised children with congenital cleft lip and palate and recurrent respiratory infections. *Immunologiya*. 2020; 41 (1): 64–73. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-64-73 (in Russian)

Funding. The study was carried out as part of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation №AAAA-A18-118122690053-0.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения частота рождаемости детей с врожденными расщелинами губы и нёба (ВРГН) в мире составляет около 0,6–1,6 на 1000 новорожденных. При этом около 20 % пороков развития обусловлены генными мутациями, 10 % – хромосомными, а 70 % – имеют мультифакториальное происхождение [1]. В материалах Статистического сборника Минздрава России (2018) приведены данные о том, что в 2018 г. частота встречаемости врожденных пороков развития, деформаций и хромосомных нарушений составила в Российской Федерации 1043,2 на 100 тыс. населения, при этом не выделена частота встречаемости детей с ВРГН на 100 тыс. населения. В различных районах Краснодарского края частота встречаемости детей с ВРГН варьирует и в среднем составляет 1 : 700 живорожденных новорожденных [2], что совпадает с данными, полученными различными авторами в других регионах нашей страны [3, 4]. В настоящее время на диспансерном учете в Центре лечения детей с врожденной патологией челюстно-лицевой области Детской краевой клинической больницы Красно-

дара наблюдаются 1792 ребенка с ВРГН, проживающих как в Краснодаре, так и в Краснодарском крае. Показано, что причины возникновения изолированных ВРГН имеют преимущественно мультифакториальный характер. В этих случаях генетические факторы являются предрасполагающими к формированию ВРГН [5]. Формирование этой патологии происходит в раннем эмбриогенезе при наличии в родительских половых клетках мутантных генов либо геномной, либо хромосомной мутации (генетический фактор), но чаще всего в результате воздействия внешних и внутренних неблагоприятных факторов, негативно влияющих на мать на ранних сроках беременности, что может способствовать возникновению эмбриопатии. Также не исключено влияние внешнесредовых факторов тератогенеза [6].

Такие пороки развития, как ВРГН, являются медицинской и социальной проблемой у детей и требуют применения комплекса реабилитационных мероприятий. На сегодняшний день ведущий метод лечения ВРГН – хирургический, но, несмотря на постоянное совершенствование техники операций, сроки оперативного вмешательства часто приходится откладывать в связи

с высокой частотой инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости, респираторного тракта и ЛОР-органов [7]. Кроме того, первые этапы хирургического лечения приходится на возрастные физиологические критические периоды становления иммунной системы [8]. Клинический анализ состояния детей с ВРГН, находившихся под нашим динамическим наблюдением, показал, что эти дети переносили 10 и более эпизодов в год осложненных и неосложненных ОРВИ с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпрометированности [9]. В то же время ранее в наших исследованиях и в работах других исследователей было показано, что 24 % детей из диспансерной группы «часто и длительно болеющих» с высокой степенью частоты страдают возвратными респираторными инфекциями на фоне различных нарушений иммунной системы и системы интерферонов, не отвечают на традиционную терапию или демонстрируют кратковременный позитивный эффект [10–16]. В таких случаях ведущим диагнозом является вторичная иммунная недостаточность, что требует пересмотра диагностического и лечебного подхода. Так, значительная часть детей с повторными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и рецидивирующими хроническими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов является носителями коинфекций [9, 17–19]. При этом разнообразие вариантов существующих заболеваний респираторного тракта часто обусловлено коинфекциями, что не позволяет достигать позитивной эффективности стандартных лечебно-профилактических мероприятий и способствует увеличению длительности острых инфекционных процессов, появлению заболеваний с тяжелым течением, хронизации заболеваний, в первую очередь заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов [20, 21].

У большинства детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпес-вирусными инфекциями, дефектное функционирование нейтрофильных гранулоцитов (НГ) имеет место в 96 % случаев, а у детей с повторными ОРВИ, ассоциированными с герпес-вирусными инфекциями хронической ЛОР-патологией – в 89 % случаев [9]. Так, у пациентов с вирусной инфекцией имеется нарушение выработки Г-КСФ, что является причиной нейтропении и дисфункции НГ, вследствие чего легко возникают бактериальные осложнения [22]. С другой стороны, повышение количества гиперактивированных НГ в слизистых нижних дыхательных путей приводит к повреждению тканей и усугублению тяжести заболевания [23, 24]. Показано, что многие вирусные инфекции вызывают ухудшение течения хронических воспалительных процессов респираторного тракта бактериальной этиологии, обусловленных *S. aureus*, *S. pneumoniae* [22, 24].

Сходные клинические признаки иммунной недостаточности в виде частой повторяемости ОРИ у детей с ВРГН дают основание полагать наличие у данной группы детей дефектного функционирования иммунной системы. Совершенно очевидно, что решение про-

блемы частой респираторной заболеваемости у детей с ВРГН и определение дальнейшей терапевтической тактики требуют комплексного патогенетического подхода, включающего оценку особенностей дефектного функционирования иммунной системы и, опираясь на полученные данные, разработки новых иммунотерапевтических подходов, направленных на коррекцию выявленных нарушений иммунной системы.

Между тем в научной литературе встречаются единичные данные, отражающие состояние местного и системного иммунитета у детей с ВРГН. Так, показано, что при расщелинах губы/нёба физиологическая недостаточность иммунной системы и анатомическая ее комприметация приводят к резкой напряженности еще незрелого механизма поддержания гомеостаза у детей [25]. Наряду с этим выявлена отчетливая связь между тяжестью воспалительного процесса в полости рта и дефектами местной иммунной защиты (снижение количества секреторного IgA, бета-лизинов, лизоцима, угнетение миграции лейкоцитов в полость рта), что позволяло авторам прогнозировать характер клинического течения хронических стоматологических заболеваний [26]. Показано также, что при врожденных пороках лица отмечается достоверное снижение количества естественных киллерных клеток (ЕКК) у детей младшего возраста и их активация у более старших детей, при этом на фоне иммунорегуляторного дисбаланса наблюдается снижение уровня Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов и повышения цитотоксических Т-лимфоцитов, а также активация В-клеточного звена. При этом отмечено снижение фагоцитарной активности НГ у детей с ВРГН, а также уменьшение концентрации сывороточных IgG и IgA и повышение уровня IgM. При исследовании цитокинового статуса были выявлены определенные изменения синтеза ИЛ-1 β , ФНО α и ИФН- γ [27].

Несомненно, данные о состоянии системы врожденного и адаптивного иммунитета больных с ВРГН имеют важное прогностическое значение для успешного проведения этапов реабилитации. При этом нередко неоднозначные, а иногда и противоречивые данные научной литературы обуславливают интерес к оценке особенностей функционирования иммунной системы у контингента пациентов раннего возраста с ВРГН.

Цель исследования – изучение особенностей дефектного функционирования иммунной системы у иммунокомпрометированных детей с ВРГН по сравнению с иммунокомпрометированными детьми без врожденных пороков развития лица, страдающих возвратными респираторными инфекциями.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 62 ребенка обоего пола в возрасте от 1 года до 3 лет. Дети были рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу исследования вошли 20 детей (8 девочек, 12 мальчиков) с ВРГН на этапе подготовки к хирургической операции по устранению дефекта мягкого нёба. Рассматриваемые ВРГН являются мультифакториальными патологиями,

так как они обусловлены не только наследственными факторами, но и факторами окружающей среды, включая факторы загрязнения, образа жизни: профессиональные вредности (например, работа в контакте с детергентами и пестицидами), вредные привычки и болезни родителей. В 1-ю исследуемую группу вошли дети с врожденной левосторонней сквозной расщелиной верхней губы и нёба – 8 (40 %), с врожденной правосторонней сквозной расщелиной верхней губы и нёба – 7 (35 %), с врожденной изолированной расщелиной нёба – 5 (25 %). Наследственные синдромальные пороки с ВРГН, обусловленные генетическими мутациями, стали критерием исключения из данного исследования. Медико-генетическое консультирование детей с ВРГН проводилось сразу же после рождения.

Во 2-ю группу исследования вошли 22 ребенка (11 девочек и 11 мальчиков) с возвратными ОРВИ различной этиологии, не имеющие мультифакториальных врожденных пороков челюстно-лицевой области.

Критериями исключения для обеих групп исследования были наследственные синдромальные пороки с ВРГН, первичные иммунодефициты, аллергические заболевания.

Критериями включения в обе группы исследования стали клинические признаки иммунокомпрометированности [9]: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) от 10 и более раз в год, осложняющиеся присоединением острой или обострением хронической бактериальной инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов, резистентные к традиционной терапии.

Группу сравнения составили 20 условно-здоровых детей соответствующего пола и возраста.

Состояние Т-клеточного ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$), В-клеточного ($CD3^+CD19^+$) звеньев иммунной системы, ЕКК ($CD3^+CD16^+CD56^+$) тестировалось методом проточной цитометрии (Becton Dickinson FACScan, США) с использованием моноклональных антител (МкАт) (Beckman Coulter International S.A., Франция). Уровень сывороточных IgA, IgM, IgG определялся с помощью тест-систем ИФА (ООО «Вектор-Бест», Новосибирск). При исследовании фагоцитарной функции НГ: тестировали содержание активно-фагоцитирующих клеток (ФАН %); для характеристики объема захваченного бактериального материала определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (П %), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала оценивали в функциональных нагрузочных тестах в системе *in vitro*. В зависимости от уровня спонтанной и стимулированной активности NADPH-оксидазы (NBT-тест, индукция *S. aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс – СЦИ, рассчитывался коэффициент мобилизации – КМ: $NBT_{ст}/NBT_{сп}$. Исследования проводили согласно Хельсинкской декларации ВМА 2000 г.

и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике.

Данные статистически обрабатывали с помощью программы StatSoft Statistica 10.0. Результаты выражали как медиану для анализируемой группы показателей (Me), верхний и нижний квартили (Q_1 ; Q_3). Для установления значимости различий между количественными показателями независимых групп (исследуемые группы, группы сравнения) использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обе группы исследования были включены дети с клиническими критериальными признаками иммунной недостаточности с инфекционными проявлениями [8, 10]. Так, в 1-й группе у детей с ВРГН отмечались ОРВИ и рецидивирующие герпес-вирусные инфекции в виде герпетического стоматита с частотой 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (10 и более раз в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронических тонзиллита, хронического гайморита, хронического ларинготрахеита. Дети этой группы получали в год 6–8 и более курсов антибактериальной терапии, в том числе парентерально с применением цефалоспоринов. Во 2-ю группу вошли дети с высокой частотой повторяемости ОРВИ – более 10 эпизодов в год, ассоциированных с персистирующей моно- или микст-герпес-вирусной (ВПГ I/II, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ VI) инфекцией. Клинически у детей 2-й группы часто повторяющиеся ОРВИ, наблюдаемые в течение года, носили преимущественно неосложненный характер. Однако у всех детей этой группы в год в среднем возникали 2–3 эпизода ОРВИ, которые осложнялись бактериальной инфекцией – острые заболевания нижних дыхательных путей (острый бронхит, острая пневмония) и ЛОР-органов (острый гнойный аденоидит).

При анализе показателей лимфоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы у детей обеих групп выявлены как однонаправленные, так и характерные для каждой исследуемой группы особенности нарушений функционирования иммунной системы.

Так, в 1-й группе у детей с ВРГН на фоне повышения общего количества лейкоцитов до 7,0 (6,35; 8,1) против 5,8 (5,39; 5,96) в группе сравнения ($p < 0,05$) отмечалось статистически значимое увеличение в 1,43 раза ($p < 0,05$) содержания лимфоцитов, в 1,53 раза – абсолютного количества $CD3^+$ -Т-лимфоцитов, в 1,7 раза – $CD3^+CD4^+$ -Т-хелперов ($p < 0,05$) на фоне неменяющегося абсолютного содержания цитотоксических $CD3^+CD8^+$ -Т-лимфоцитов по сравнению с соответствующими показателями группы сравнения (табл. 1). При этом иммунорегуляторный индекс (ИРИ), определяющийся по соотношению $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ составил 1,89 (1,5; 2,36) и статистически значимо не отличался от показателей группы сравнения (условно-здоровые дети) ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

Таблица 1. Особенности клеточного и гуморального иммунитета детей 1–3 лет с врожденной расщелиной губы и нёба и детей с повторными ОРВИ $Me(Q_1; Q_3)$

Показатель		Группа		
		сравнения	1-я (ВРГН)	2-я (ОРВИ)
Лейкоциты	10 ⁹ /л	5,8 (5,39; 5,96)	7 (6,35; 8,1)*	6,85 (5,7; 8,3)*
Лимфоциты	%	50 (43,25; 60,5)	58 (54,5; 65)	51,50 (44,0; 62,0)
	10 ⁹ /л	2,9 (2,5; 3,21)	4,16 (3,81; 4,5)*	3,29 (2,9; 4,1)
CD3 ⁺ CD19 ⁻	%	70,5 (61,03; 72,9)	66,2 (64,85; 70,2)	66,45 (59,3; 72,0)
	10 ⁹ /л	1,87(1,7; 2,13)	2,87(2,4; 3,11)*	2,32(1,9; 3,0)
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	41 (39,95; 42,73)	43,6 (41,9; 47,65)	41,86 (39,7; 46,7)
	10 ⁹ /л	1,12 (0,94; 1,41)	1,91 (1,58; 2,14)*	1,50 (1,2; 1,7)^
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	27,9 (25,93; 30,6)	22,7 (20,75; 28,3)	25,88 (22,8; 27,8)
	10 ⁹ /л	0,73 (0,61; 0,8)	1 (0,8; 1,09)	0,82 (0,7; 1,3)
ИРИ 1		1,47 (1,35; 1,73)	1,89 (1,5; 2,36)	1,58 (1,5; 1,8)
CD3 ⁺ CD19 ⁺	%	17,2 (14,23; 19,88)	24,7 (23,45; 25,15)*	18,20 (17,1; 20,2)^
	10 ⁹ /л	0,46 (0,33; 0,68)	1,06 (0,91; 1,15)*	0,66 (0,4; 1,0)^
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	%	10,3 (8,98; 15,58)	4,75(3,73; 6,53)*	10,71(6,8; 13,7)^
	10 ⁹ /л	0,3 (0,29; 0,43)	0,19 (0,17; 0,28)*	0,35(0,31;0,5)^
IgA	г/л	1,32 (1,11; 1,48)	1,83 (1,74; 1,84)*	1,11(1,0;1,4)^
IgM	г/л	1,32 (1,21; 1,41)	1,06 (0,91; 1,3)	1,38(1,3;1,5)
IgG	г/л	12,12 (11,01; 13,89)	10,43 (10,35; 10,77)*	12,15(11,7; 13,6)

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и исследуемыми группами; ^ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп. Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

При изучении показателей, характеризующих Т-клеточное звено иммунной системы у детей 2-й группы исследования, выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения. Известно, что при контакте иммунной системы человека с вирусной инфекцией адекватным ответом со стороны Т-лимфоцитов является увеличение количества и повышение активности CD3⁺CD8⁺-Т-клеток, осуществляющих специфическую противовирусную иммунную защиту. Неадекватное реагирование CD3⁺CD8⁺-Т-цитотоксических лимфоцитов на вирусные антигены, более выраженное в 1-й группе и выявляемое во 2-й группе исследования, свидетельствует о дефектах функционирования противовирусного иммунитета, который должен обеспечиваться преобладанием адаптивных цитотоксических киллерных механизмов (см. табл. 1).

Кроме того, выявлено нарушение врожденных механизмов противовирусной защиты. Так, у детей 1-й группы обнаружен дефицит абсолютного и относительного количества CD3⁺CD16⁺CD56⁺-ЕКК, активно участвующих в защите от вирусов. Количество ЕКК было статистически значимо снижено в 1-й группе исследования ($p_1 < 0,05$), при этом во 2-й группе отмечено дефектное – неадекватное – реагирование ЕКК на вирусную инфекцию, так как количество ЕКК не отличалось от показателей группы сравнения ($p_2 > 0,05$) (см. табл. 1; рис. 1).

Сравнительный анализ выявил значимое повышение относительного ($p < 0,05$) и абсолютного ($p < 0,05$) количества CD3⁺CD19⁺-В-лимфоцитов у детей с ВРГН 1-й группы исследования, при этом показатели 2-й группы не отличались от значений группы сравне-

ния. Несмотря на повышенный уровень CD3⁺CD19⁺-В-лимфоцитов, в 1-й группе исследования отмечено лишь повышение уровня сывороточного IgA, при этом уровень сывороточных IgM не отличался от такового в группе сравнения, и имел место дефицит уровня сывороточного IgG, который был ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). В то же время уровни сывороточных IgA, IgM, IgG, определяемые во 2-й группе, не имели статистически значимых отличий от значений группы сравнения, т. е. присутствовало состояние неответственности гуморального звена иммунитета на инфекционно-воспалительный процесс ($p_{1-3} > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о неадекватности функционирования гуморального звена иммунитета

Рис. 1. Сравнительная характеристика клеточного и гуморального иммунитета у детей 1–3 лет с врожденной расщелиной губы и нёба (1-я группа) и детей с повторными ОРВИ (2-я группа)

Рис. 2. Показатели фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 1–3 лет с врожденной расщелиной губы и неба (1-я группа) и детей с ОРВИ (подгруппа 2а и подгруппа 2б) (% от группы сравнения)

в обеих группах исследования, более выраженные у детей с ВРГН – 1-я группа (см. табл. 1; рис. 1). Дефекты функционирования гуморального звена иммунитета предполагают снижение в первую очередь антибактериальной защиты, что увеличивает риск присоедине-

ния бактериальной инфекции и формирования и/или обострения хронической патологии.

Результаты исследования фагоцитарной функции у детей 1-й группы продемонстрировали значительное снижение как относительного, до 28 % (27,0; 33,0) против 40 % (32,0; 42,0) в группе сравнения ($p < 0,05$), так и абсолютного – $1,96 (1,74; 2,67) \times 10^9/\text{л}$ против $2,43 (1,86; 2,48) \times 10^9/\text{л}$, ($p > 0,05$) количества НГ. Кроме того, имело место более низкое количество активно фагоцитирующих НГ (ФАН %, ФАН абс) относительно таковых показателей у здоровых детей ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$) (рис. 2).

На этом фоне выявлена тенденция снижения показателей поглотительной способности НГ (ФЧ, ФИ) ($p_1 > 0,05$; $p_2 > 0,05$). При этом показатели, характеризующие переваривающую способность НГ (П %, ИП), были на уровне соответствующих значений группы сравнения (см. рис. 2).

Анализ количества НГ у пациентов 2-й группы выявил наличие двух подгрупп. В подгруппе 2а количество НГ не отличалось от показателей условно-здоровых детей ($p > 0,05$), что свидетельствовало о неадекватности реагирования НГ на инфекционный процесс. В подгруппе 2б у пациентов выявлен дефицит НГ ($p < 0,05$), что свидетельствовало о глубоком нарушении в системе НГ в виде количественного дефекта (см. табл. 2).

При анализе фагоцитарной функции НГ во 2-й группе выявлены однотипные с 1-й группой дефекты функционирования системы фагоцитов: снижение относительного и абсолютного количества ФАН в подгруппах 2а и 2б ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$), снижение поглотительной способности НГ (ФЧ, ФИ), что можно расценивать как наличие дефицита клеток, способных к активному захвату

Таблица 2. Показатели фагоцитарной и NADPH-оксидазной микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 1–3 лет с врожденной расщелиной губы и неба и детей с рецидивирующими ОРВИ $Me(Q_1; Q_3)$

Показатель		Группа			
		сравнения	1-я (ВРГН)	2-я (ОРВИ)	
				подгруппа 2а	подгруппа 2б
Лейкоциты	$10^9/\text{л}$	5,8 (5,39; 5,96)	7,0 (6,35; 8,1)*	6,85 (5,7; 8,3)*	
НГ	%	40,0 (32; 42)	28,0 (27,1; 31,3)*	40,90 (33,0; 51,0)	31,75 (29,0; 31,0)*
	$10^9/\text{л}$	2,43 (1,86; 2,48)	1,96 (1,74; 2,67)	2,63 (1,98; 2,84)	2,06 (1,76; 2,60)
ФАН	%	58,0 (54,0; 68,0)	42,0 (40,0; 48,0)*	46,0 (43,0; 51,0)*	45,0 (39,0; 47,0)*
	$10^9/\text{л}$	1,44 (1,18; 1,58)	0,9 (0,84; 0,96)*	1,23 (1,18; 1,45)	0,92 (0,88; 1,08)*^
ФЧ		5,0 (4,2; 5,6)	4,2 (3,9; 4,4)	4,38 (4,22; 4,56)	3,75 (3,32; 4,43)
ФИ		2,5 (1,86; 3,84)	1,8 (1,7; 2,03)	2,03 (1,78; 2,14)	1,65 (1,44; 1,83)
П	%	55,2 (53,51; 57,6)	51,6 (51,1; 55,1)	51,71 (50,6; 52,8)	58,55 (57,12; 59,87)
ИП		1,7 (1,3; 2,33)	1,1 (1,06; 1,2)	1,08 (1,00; 1,12)	1,34 (1,23; 1,45)
NBT-тест (спонтанная активность)					
% ФПК		2,0 (1,0; 3,0)	11,0 (8,0; 13,0)*	4,18 (3,7; 5,6)*^	2,5 (1,8; 3,0)*^
СЦИ		0,09 (0,05; 0,12)	0,32 (0,25; 0,4)*	0,22 (0,18; 0,24)*	0,1 (0,07; 0,11)
NBT-тест (стимулированная активность)					
% ФПК		5,0 (4,0; 7,0)	11,0 (8,0; 15,0)*	7,18 (6,5; 10,5)	5,75 (3,25; 6,0)
СЦИ		0,15 (0,07; 0,24)	0,4 (0,28; 0,5)*	0,29 (0,17; 0,32)	0,22 (0,12; 0,23)
КМ		2,5 (1,5; 3,5)	0,88 (0,88; 1,33)*	1,39 (1,10; 1,43)*	1,96 (1,45; 2,05)

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями группы сравнения и исследуемыми группами; ^ – статистически значимые различия между показателями 1-й и 2-й групп.

Рис. 3. Показатели NADPH-оксидазной микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей 1–3 лет с врожденной расщелиной губы и неба (1-я группа) и детей с рецидивирующими ОРВИ (подгруппа 2а и подгруппа 2б) (% от группы сравнения)

антигенного материала. Исследование завершенности фагоцитоза показало неоднозначный характер изменений: у детей подгруппы 2а наблюдалось снижение ИП ($p < 0,01$), а у детей подгруппы 2б с относительной нейтропенией – увеличение П % в 1,2 раза (см. табл. 2).

В то же время в 1-й группе с ВРГН наблюдалась напряженность спонтанной NADPH-оксидазной микробицидной активности НГ в NBT-тесте: СЦИсп – 0,32 (0,25; 0,4), % ФПКсп – 11,0 (8,0; 13,0) против СЦИсп – 0,09 (0,05; 0,12), % ФПКсп – 2,0 (1,0; 3,0) в группе сравнения. При дополнительной антигенной нагрузке отмечался срыв резервных возможностей НГ, что отразилось в снижении КМ – 0,88 (0,88; 1,33) против 2,5 (1,5; 3,5) у здоровых детей соответствующей возрастной группы (см. рис. 2).

Анализ активности NADPH-оксидазы у пациентов подгруппы 2а выявил блокаду реагирования на имеющийся воспалительный процесс: отсутствие повышения активности NADPH-оксидазы в спонтанном тесте. У детей подгруппы 2б наблюдалось значимое угнетение активности NADPH-оксидазы как по сравнению с группой сравнения, так и с подгруппой 2а ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). При этом в подгруппе 2а, несмотря на низкую активность NADPH-оксидазы в спонтанном тесте, был отмечен ответ на индукцию антигеном в NBT-тесте со стимуляцией.

В результате исследований у детей 2-й группы выявлены два варианта дефектного функционирования НГ. При 1-м варианте НГ неадекватно отвечают на инфекционный процесс: неадекватность количественного прироста НГ при повторных ОРВИ, дефицит количества активно фагоцитирующих клеток, нарушения ответа в нагрузочных тестах в системе *in vitro* (нарушена индуцированная активность NADPH-оксидазы). При 2-м варианте имеют место глубокий количественный дефицит НГ, депрессия активности NADPH-оксидазы. Оба

варианта дефектного функционирования НГ обуславливают возникновение повторных ОРВИ, осложняют их течение, способствуя присоединению бактериальных инфекций на ранних сроках течения ОРВИ.

При сравнительном анализе параметров, характеризующих состояние иммунной системы у детей раннего детского возраста с ВРГН, страдающих частыми ОРВИ, и детей с повторными ОРВИ без врожденной патологии лица, выявлены однонаправленные изменения, характеризующие дефектность функционирования иммунной системы, достоверно более выраженные у детей с ВРГН: отсутствие ответа цитотоксических Т-лимфоцитов на рецидивирующую респираторную инфекцию, дефицит абсолютного и относительного количества ЕКК, повышение уровня IgA и снижение IgG на фоне повышения абсолютного и относительного количества В-лимфоцитов, нарушения фагоцитарной функции НГ. При этом отмечалась активация NADPH-оксидазных микробицидных систем, более значимая у детей с ВРГН, и сохранялся адекватный ответ на дополнительную антигенную нагрузку, тогда как у детей 2-й группы (без ВРГН) дополнительная стимуляция НГ приводила к срыву резервных возможностей, регистрируемых в показателях NBT-теста.

Интересно отметить, что показатели, характеризующие состояние клеточного, гуморального иммунитета и фагоцитарной активности НГ у детей с ВРГН в возрасте от 1 года до 3 лет имеют как общие, так и различные изменения по сравнению с данными, представленными А.Ш. Иноятовым и соавт. [27]. В частности, авторы отмечают снижение Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов на фоне повышения CD8⁺-Т-лимфоцитов, снижение уровня IgA и повышение уровня IgM, тогда как нами выявлено повышение количества CD3⁺-Т-лимфоцитов, CD3⁺CD4⁺-Т-хелперов при неизменном абсолютном количестве CD3⁺CD8⁺-цитотоксических

Т-лимфоцитов и повышении уровня IgA. Выявленные различия, вероятно, связаны с тем, что в исследуемую нами группу иммунокомпрометированных детей с ВРГН вошли пациенты, имеющие высокую частоту вирусно-бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний.

Таким образом, в сравнительном аналитическом исследовании изучены особенности состояния иммунной системы у иммунокомпрометированных детей раннего возраста с врожденными пороками развития губы и неба (ВРГН) и у иммунокомпрометированных детей раннего возраста без врожденных пороков лица, страдающих возвратными респираторными инфекциями, в сравнении с состоянием иммунной системы у условно-здоровых детей того же возраста. У детей с ВРГН преобладали комбинированные дефекты иммунной системы, связанные с дефицитом ЕКК, сывороточного IgG и комбинированными нарушениями системы НГ (нейтропения, дефицит активно фагоцитирующих клеток, нарушение продукции активных форм кислорода в нагрузочном тесте *in vitro*). В то же время у иммунокомпрометированных детей раннего возраста без врожденных пороков лица преобладала дефектность ответа противовирусных механизмов иммунной защиты – отсутствовал адекватный иммунный ответ на вирусные антигены, и при этом выявлены различные по характеру неоднозначные нарушения функционирования НГ. Следует отметить, что для детей в возрасте 1–3 лет характерно состояние физиологического воспаления слизистой десен при прорезывании временных зубов, что отражается на состоянии иммунной системы как у ус-

ловно-здоровых детей, так и у детей обеих групп исследования. На этом фоне у детей 2-й группы выявленные изменения характеризует в большей мере неадекватность как адаптивного, так и врожденного иммунного ответа с дисфункциями НГ различного характера, что клинически ассоциировано с наличием возвратных респираторных инфекций. Наличие анатомического дефекта верхней губы и неба (открытые ворота для проникновения инфекций) у детей 1-й группы и выявленный в настоящем исследовании комбинированный иммунодефицит вторичного характера усугубляют инфекционно-воспалительные процессы в слизистых ротовой полости и верхних дыхательных путей, которые манифестируют рецидивирующими ОРВИ, герпетическими стоматитами, обострениями хронических инфекционно-воспалительных заболеваний ротовой полости, респираторного тракта и ЛОР-органов даже вне периода острых клинических проявлений заболеваний. Эти клинко-иммунологические особенности затрудняют своевременное проведение хирургической коррекции анатомических дефектов и способствуют возникновению послеоперационных осложнений. Полученные в настоящем исследовании данные убедительно демонстрируют необходимость разработки новых иммунопатогенетически обоснованных иммунотерапевтических подходов, направленных на коррекцию выявленных дефектов функционирования иммунной системы у детей с ВРГН, что позволит в будущем добиться позитивной клинко-иммунологической эффективности и своевременного осуществления этапов хирургической реабилитации.

■ Литература

1. Доклад научной группы ВОЗ «Генетические факторы врожденных аномалий». Серия технических докладов ВОЗ. Женева, 1971; 438: 59.
2. Любомирская Е.О., Фролкина Е.Н., Митропанова М.Н. Популяционная частота детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба в территориях Краснодарского края. В кн.: Материалы VI Международной научно-практической конференции «Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей: актуальные вопросы комплексного лечения». 2019: 113–4.
3. Игнатова О.В., Краснов М.В., Анохина А.В. Врожденные расщелины верхней губы и неба у детей в Чувашской республике и оптимизация их лечения. *Acta Medica Eurasica*. 2015; 3: 16–22.
4. Токарев П.В., Шулаев А.В., Плаксина Л.В. Комплексный подход в лечении детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба в республике Татарстан. *Вестник современной клинической медицины*. 2015; 8: 52–6.
5. Фоменко И.В., Дмитриенко С.В., Касаткина А.Л. Эпидемиологическая характеристика врожденных расщелин лица на территории Волгограда и Волгоградской области. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2009; 1: 20–4.
6. Нехорошкина М.О. и др. Определение этиологических факторов, детерминирующих клинический полиморфизм врожденных расщелин губы и/или неба у детей Краснодарского края. *Врач-аспирант*. 2013; 60 (5.2): 374–81.
7. Чуйкин О.С., Топольницкий О.З. Этиология, патогенез, клиника, реабилитация детей с врожденной расщелиной верхней губы, неба в регионе с нефтехимической промышленностью. *Успехи современного естествознания*. 2015; 6: 70–6. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35458>ю (дата обращения: 27.01.2020)
8. Митропанова М.Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2017; XVI (2): 79–83.
9. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Малиновская В.В. Интерфероно- и иммунотерапия в реабилитации иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. В кн.: *Иммунотерапия в практике ЛОР-врача и терапевта*. А.С. Симбирцев, Г.В. Лавренова (ред.). Санкт-Петербург: Диалог. 2018: 167–89.
10. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунотерапии и иммунореабилитации рецидивирующих респираторных заболеваний. *Лечащий врач*. 2000; 1: 44–5.
11. Гаращенко Т.И. Современные подходы к лечению риносинуситов и отитов как осложнений острых заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Российская оториноларингология*. 2010; 1: 168–72.
12. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей. *Аллергология и иммунология*. 2012; 1 (1): 20–7.
13. Саидов М.З., Джамалутдинов Ю.А., Асиалова А.М., Нажмудинов И.А. Изучение взаимосвязей показателей системного и местного клеточного иммунитета у часто болеющих детей с патологией ЛОР-органов. *Иммунология*. 2007; 28 (2): 96–101.
14. Нестерова И.В., Ковалёва С.В., Клещенко Е.И., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. *Педиатрия*. 2014; 93 (2): 62–7.
15. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 1: 167–9.
16. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Клещенко Е.И., Трубилина М.М. Уровень и структура заболеваемости детей дошкольного

возраста Краснодарского края. Кубанский научный медицинский вестник. 2012; 5 (134): 58–63.

17. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014; 13 (4): 41–5. URL: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45>.

18. Шкарин В. В., Сергеева А. В. Эпидемиологические и клинические особенности сочетанных респираторных инфекций у детей. Детские инфекции. 2017; 1: 51–6.

19. Квашнина Л.В., Матвиенко И.Н. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: возможна ли профилактика? Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (4): 591–603.

20. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42.

21. Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? Paediatr. Respir. Rev. 2017; 21: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.03.007.

22. Ishikawa H., Fukui T., Ino S., Sasaki H., Awano N., Kohda C., Tanaka K. Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk

of secondary bacteria infection in the lung. Virology. 2016; 499: 23–9. DOI: 10.1016/j.virol.2016.08.025.

23. Camp J.V., Jonsson C.B. A role for neutrophils in viral respiratory disease. Front Immunol. 2017; 8: 550. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00550.

24. Tang F.S.M., Van Ly D., Spann K., Reading P.C., Burgess J.K., Hartl D. et al. Differential neutrophil activation in viral infections: enhanced TLR-7/8-mediated CXCL8 release in asthma. Respirology. 2016; 21 (1): 172–9. URL: <https://doi.org/10.1111/resp.12657>.

25. Мусаходжаева Д.А., Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г. Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов у детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области. Журнал клинической и теоретической медицины (Ташкент). 2013; Спец. выпуск. Конференция молодых ученых: 128–30.

26. Рунова Н.Б., Фурман И.В., Мишина Н.В., Хомутичкина Н.Е., Специфические воспалительные заболевания челюстно-лицевой области : учебное пособие для студентов медицинских вузов. Е.А. Дурново (ред.). Нижний Новгород, 2005.

27. Иноятлов А.Ш., Шаропов С.Г., Содықов С.И., Рагимов З.К. Сравнительные характеристики клинических и иммунологических факторов риска врожденных дефектов верхней губы и неба. Stomatologiya (Uzbekistan). 2016; 62 (1): 46–51.

■ References

1. Report of the WHO scientific group «Genetic factors of congenital anomalies». WHO Technical Reports Series. Geneva, 1971; 438: 59. (in Russian)

2. Lyubomirskaya E.O., Frolkina E.N., Mitropanova M.N. The population frequency of children with congenital clefts of the upper lip and palate in the territories of the Krasnodar Territory. In: Materials of the VI International Scientific and Practical Conference «Congenital and hereditary pathology of the head, face and neck in children: current issues of complex treatment». 2019; 7: 113–4. (in Russian)

3. Ignatieva O.V., Krasnov M.V., Anokhina A.V. Congenital clefts of the upper lip and palate in children in the Chuvash Republic and optimization of their treatment. Acta Medica Eurasica. 2015; 3: 16–22. (in Russian)

4. Tokarev P.V., Shulaev A.V., Plaksina L.V. The complex approach in treatment of children with congenital labium and palate clefts in Tatarstan republic practice. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2015; 8: 52–6. (in Russian)

5. Fomenko I.V., Dmitrienko S.V., Kasatkina A.L. Epidemiological characteristics of congenital facial crevices on the territory of Volgograd and the Volgograd region. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2009; 1: 20–4. (in Russian)

6. Nekhoroshkina M.O., Karidi A.B., Bushueva O.Yu., et al. Determination of etiological factors that determine the clinical polymorphism of congenital cleft lip and / or palate in children of the Krasnodar. Vrach-aspirant. 2013; 60 (5.2): 374–81. (in Russian)

7. Chuikin O.S., Topolnitskiy O.Z. Etiology, pathogenesis, clinic, rehabilitation of children with congenital cleft upper lip and palate in the region with petrochemical industry. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2015; 6: 70–6. URL: <http://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35458>. (in Russian)

8. Mitropanova M.N. Features of the immune system in children with congenital cleft lip and palate during the stages of surgical treatment. Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika. 2017; XVI (2): 79–83. (in Russian)

9. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Malinovskaya V.V. Interferon-and immunotherapy in the rehabilitation of immunocompromised children with recurrent respiratory infections. In: A.S. Simbirtsev, G.V. Lavrenova (eds). Immunotherapy in the Practice of ENT and the Therapist. Saint Petersburg: Dialog, 2018: 167–89. (in Russian)

10. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Barmotin V.G. The basis for immunotherapy and immunorehabilitation of recurrent respiratory infections. Lechashchiy vrach. 2000; 1: 44–5. (in Russian)

11. Garashchenko T.I. Modern approaches to the treatment of rhinosinusitis and otitis as complications of acute diseases of the upper respiratory tract. Rossiyskaya otorinolaryngologiya. 2010; 1: 168–72. (in Russian)

12. Savenkova M.S., Afanas'eva A.A., Abramova N.A. Immunotherapy: treatment and prevention of viral infections in children and adults. Allergologiya i immunologiya. 2012; 3: 20–7. (in Russian)

13. Saidov M.Z., Dzhamalutdinov Yu.A., Asmalova A.M., Nazhmudnov I.A. The correlation study of systemic and local cell immunity indices in frequently ill children with ear, nose and throat pathology. Immunologiya. 2007; 28 (2): 96–101. (in Russian)

14. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshenko E.I., Shinkareva O.N., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N. A Retrospective analysis of the clinical efficacy of short courses of interferons in the treatment of acute respiratory viral infections in immunocompromised children. Pediatriya. 2014; 93 (2): 62–7. (in Russian)

15. Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2015; 1: 167–9. (in Russian)

16. Privalova T.E., Shadrin S.A., Kleshchenko E.I., Trubilina M.M. Morbidity rate and morbidity patterns among pre-school children of Krasnodar territory. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik. 2012; 5 (134): 58–63. (in Russian)

17. Levina A.S., Babachenko I.V. Persistent infection in frequent and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. Detskie infektsii. 2014; 13 (4): 41–5. URL: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45>. (in Russian)

18. Shkarin V.V., Sergeeva A.V. Epidemiological and clinical features of combined respiratory infections in children. Detskie infektsii. 2017; 1: 51–6. (in Russian)

19. Kвашнина Л.В., Матвиенко И.Н. Recurrent respiratory infections in children: is prevention possible? Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 2016; 4 (4): 591–603. (in Russian)

20. Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I. Viral and bacterial co-infections as a global problem of modern medicine. Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina. 2018; 22 (1): 29–42. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42. (in Russian)

21. Cortjens B., van Woensel J.B., Bem R.A. Neutrophil extracellular traps in respiratory disease: guided anti-microbial traps or toxic webs? Paediatr. Respir. Rev. 2017; 21: 54–61. DOI: 10.1016/j.prrv.2016.03.007.

22. Ishikawa H., Fukui T., Ino S., Sasaki H., Awano N., Kohda C., Tanaka K. Influenza virus infection causes neutrophil dysfunction through reduced G-CSF production and an increased risk of secondary bacteria infection in the lung. Virology. 2016; 499: 23–9. DOI: 10.1016/j.virol.2016.08.025.

23. Camp J.V., Jonsson C.B. A role for neutrophils in viral respiratory disease. Front Immunol. 2017; 8: 550. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00550.

24. Tang F.S.M., Van Ly D., Spann K., Reading P.C., Burgess J.K., Hartl D., et al. Differential neutrophil activation in viral infections: enhanced TLR-7/8-mediated CXCL8 release in asthma. Respirology. 2016; 21 (1): 172–9. URL: <https://doi.org/10.1111/resp.12657>.

25. Musakhodzhaeva D.A., Inoyatov A.Sh., Sharopov S.G. Concentration of pro - and anti-inflammatory cytokines in children with congenital malformations of the maxillofacial region. In: Conference of Young Scientists. Special release. Zhurnal klinicheskoy i teoreticheskoy meditsiny (Tashkent). 2013: 128–30. (in Russian)

26. Runova N.B., Furman I.V., Mishina N.V., Khomutinnikova N.E. Specific inflammatory diseases of the maxillofacial region. In: E.A. Durnovo (ed.). Textbook for Medical Students. Nizhniy Novgorod, 2005. (in Russian)

27. Inoyatov A.Sh., Sharopov S.G., Sodykov S.I., Ragimov Z.K. Comparative characteristics of clinical and immunological risk factors for congenital defects of the upper lip and palate. Stomatologiya (Uzbekistan). 2016; 62 (1): 46–51. (in Russian)