

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Мальцев С.В., Тюкавкина С.Ю., Симованьян Э.М., Альникин А.Б., Шлык С.В., Цыганков П.В., Чепусова А.В., Харсеева Г.Г., Гасретова Т.Д.

ПАТОГЕНЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования – определение видового спектра и резистентности к антимикробным препаратам (АМП) приоритетных патогенов воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) у детей с активными формами герпесвирусных инфекций (ГВИ) и различными типами иммунологической недостаточности. Обследованы 122 ребенка с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ. У 96,7% детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта и активными формами ГВИ выявлены вторичные иммунодефицитные состояния (ИДС), связанные, в основном (у 78,8% обследованных) с недостаточностью факторов врожденного иммунитета. Наиболее часто (у 63,9% пациентов) выявляли развитие вторичных ИДС по комбинированному типу, что сопровождалось выделением со слизистой оболочки ротоглотки широкого видового спектра микроорганизмов, в основном, в ассоциациях из 3-4 и 5-6 патогенов (80,8% и 5,1%, соответственно). У большинства детей (55,7%) изолированы ассоциации из 2-4 патогенов, резистентных одновременно к одной и той же группе АМП (макролидам и β-лактамам). У 37,7% детей наблюдали формирование аллергических и аутоиммунных реакций, что указывает на необходимость проведения своевременной клинико-микробиологической диагностики возможных активных форм ГВИ у детей с воспалительными заболеваниями ВДП и определения резистентности к АМП у приоритетных патогенов респираторного тракта.

Ключевые слова: воспалительные заболевания ВДП; герпесвирусные инфекции; приоритетные патогены; иммунологическая недостаточность; резистентность к АМП.

Для цитирования: Мальцев С.В., Тюкавкина С.Ю., Симованьян Э.М., Альникин А.Б., Шлык С.В., Цыганков П.В., Чепусова А.В., Харсеева Г.Г., Гасретова Т.Д. Патогены воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей с иммунологической недостаточностью. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (5): 292-297.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-292-297>

Для корреспонденции: Харсеева Галина Георгиевна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. микробиологии и вирусологии № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Финансирование. Исследование проведено за счёт средств Федерального бюджета в рамках государственного задания «Маркёры патогенности и антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов, связанных с воспалительными заболеваниями респираторного тракта».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.03.2023

Принята к печати 10.04.2023

Опубликовано 15.05.2023

Maltsev S.V., Tyukavkina S.Yu., Symovanyan E.M., Alnikin A.B., Shlyk S.V., Tsygankov P.V., Chepusova A.V., Kharseeva G.G., Gasretova T.D.

PATHOGENS IN UPPER RESPIRATORY INFLAMMATORY DISEASES IN CHILDREN WITH IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY

Federal State Educational Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» Ministry of Health of Russia, 344022, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of the study was to determine the characteristics of the composition and resistance to AMP of microbial pathogens in children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract with active forms of BIVI and various types of immunological deficiency. Children (122 people) with inflammatory diseases of the upper respiratory tract and active forms of BIVI were examined. It was found that in 96.7% of children with inflammatory diseases of the respiratory tract and active forms of BIVI, secondary immunodeficiency states were detected, mainly associated (in 78.8% of the examined) with insufficiency of innate immunity factors. The most common (in 63.9% of patients) was the development of secondary IDS of the combined type, which was accompanied by the release of a wide variety of microorganisms from the oropharyngeal mucosa, mainly in associations of 3-4 and 5-6 pathogens (80.8% and 5.1%, respectively). In the majority (55.7%) of children, associations of 2-4 pathogens that are simultaneously resistant to the same group of AMPs (macrolides and β-lactams) were isolated. Formation of allergic and autoimmune reactions was observed in 37.7% of children. This indicates the need for timely clinical and microbiological diagnosis of possible active forms of BIVI in children with inflammatory diseases of the upper respiratory tract and the determination of resistance to AMP in the dominant types of opportunistic microorganisms of the respiratory tract.

Key words: inflammatory diseases of the upper respiratory tract; herpesvirus infections; microbial pathogens; immunological insufficiency; resistance to AMP.

For citation: Maltsev S.V., Tyukavkina S.Yu., Symovanyan E.M., Alnikin A.B., Shlyk S.V., Tsygankov P.V., Chepusova A.V., Kharseeva G.G., Gasretova T.D. Microbial pathogens in upper respiratory inflammatory diseases in children with immunological deficiency. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (5): 292-297 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-292-297>

For correspondence: *Kharseeva Galina Georgievna*, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology № 2; e-mail: galinagh@bk.ru

Information about authors:

Maltsev S.V., <https://orcid.org/0000-0001-7614-9053>;
Tyukavkina S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-9291-2012>
Symovanyan E.M., <https://orcid.org/0000-0002-3207-4499>;
Alnikin A.B., <https://orcid.org/0000-0002-6853-766X>;
Shlyk S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3070-8424>;
Tsygankov P.V., <https://orcid.org/0000-0002-8444-1406>;
Chepusova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-4490-7013>;
Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;
Gasretova T.D., <https://orcid.org/0000-0002-9191-0848>.

Acknowledgment. *The study was carried out at the expense of the federal budget within the framework of the state task «Pathogenicity and antibiotic resistance markers of opportunistic microorganisms associated with inflammatory diseases of the respiratory tract».*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 28.03.2023
Accepted 10.04.2023
Published 15.05.2023

Введение. В структуре инфекционной заболеваемости детей лидирующее положение занимают воспалительные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), которые почти у 40% заболевших протекают как острые респираторные инфекции с частотой 4-6 эпизодов в год и более [1]. Воспалительные заболевания ВДП (ринит, фарингит, тонзиллит, аденоидит, ларингит, трахеит) могут вызывать различные патогены: бактерии, грибы, вирусы и их ассоциации. У 5-70% клинически здоровых людей на слизистой оболочке ВДП присутствуют условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) (α - и γ -гемолитические *Streptococcus*, коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), *Corynebacterium* spp., представители родов *Neisseria*, *Moraxella*, *Haemophilus*, микоплазмы, бактероиды и др.) в незначительном количестве (до 10^2 КОЕ/мл, для оральных стрептококков – до 10^4) [2-4]. Практически у всех детей с рецидивирующими инфекциями ВДП выявляется высокая (10^5 КОЕ/мл и выше) обсеменённость носо- и ротоглотки УПМ. Характерно развитие микст-инфекций, при лечении которых требуется многократное применение антимикробных препаратов (АМП) широкого спектра действия, что ведёт к выраженному изменению микробиоты носо- и ротоглотки, угнетению местных защитных механизмов и снижению общей иммунореактивности организма. Этому способствуют длительно протекающие воспалительные процессы на слизистой оболочке дыхательных путей [5-7].

У детей с воспалительными заболеваниями ВДП часто выявляют активные формы герпесвирусных инфекций (ГВИ), вызываемых ДНК-содержащими вирусами семейства *Herpesviridae*, преимущественно вирусом простого герпеса (ВПГ), вирусом герпеса 6-го типа (ВПЧ-6), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирусом (ЦМВ) или их ассоциацией (микст-инфекция) [8]. Герпесвирусы являются одним из важнейших факторов формирования иммунопатологических состояний, в том числе, вирусиндуциро-

ванной иммуносупрессии [9]. Они вызывают угнетение фагоцитарной активности клеток, снижение количественного содержания НК-клеток и Т-лимфоцитов периферической крови, выраженный дисбаланс между содержанием регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и цитотоксических лимфоцитов), дефицит активированных Т-лимфоцитов. Особенностью ВЭБ является его способность инфицировать иммунокомпетентные клетки, вызывая не только цитолиз, но и пролиферацию В-лимфоцитов [8, 9]. Инфицирование герпесвирусами детей происходит в раннем возрасте на фоне формирующейся иммунной системы, что создает условия для пожизненной персистенции вирусов, ведёт к частому формированию герпесвирусных и бактериально-герпесвирусных ассоциаций. Герпесвирусы могут вызывать тяжёлое течение заболевания с развитием системных осложнений, приводящих к инвалидизации пациента [9, 10]. Ключевую роль в формировании различных клинических форм ГВИ (острая, персистирующая, хроническая, латентная) играет состояние иммунной системы. Персистенция герпесвирусов в носоглотке приводит к увеличению аденоидов, выраженным дисбиотическим изменениям, возникновению рекуррентных инфекций у детей [11 – 13].

Цель исследования – определение видового спектра и резистентности к антимикробным препаратам (АМП) приоритетных патогенов у детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей с активными формами герпесвирусной инфекции и различными типами иммунологической недостаточности.

Материал и методы. Обследованы 122 ребенка с воспалительными заболеваниями ВДП, находившиеся на лечении в педиатрическом отделении клиники ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России в 2021-2022 годах. Из них 7 пациентов госпитализированы с воспалительными заболеваниями ВДП (ринит, фарингит, тонзиллит,

аденоидит) при отсутствии активных форм ГВИ, 46 детей – с активными формами ГВИ (ВПГ-1, ВПГ-2, ВГЧ-6, ЦМВ, ЭБВ), 69 детей – с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ (ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ, ЭБВ). Возраст пациентов составил 3-17 лет, медиана возраста – 9 лет. Распределение по полу следующее: 57 (46,8%) мальчиков, 65 (53,2%) девочек. Обследование пациентов проведено в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» в редакции 52-й сессии Генеральной Ассамблеи ВМА (2000 г.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. На проведение клинического исследования получено добровольное информированное согласие от родителей детей до 15 лет и от подростков 15 лет и старше. Для лабораторного подтверждения ГВИ в мазках со слизистой оболочки носа и ротоглотки детей проведена детекция ДНК ВПГ, ВГЧ-6, ЦМВ, ЭБВ методом ПЦР (фирма «Литех», Москва). Специфические IgM, IgG к вирусам герпеса регистрировали в ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Для выделения микроорганизмов и определения их количества в исследуемом материале (КОЕ/мл) использован метод секторных посевов отделяемого носо- и ротоглотки на кровяной и/или шоколадный агар, среды Эндо, Плоскирева, Сабуро, Шедлера (ООО Bio-Media, г. Санкт-Петербург, Россия), желточно-солевой агар (ЖСА, HiMedia, Индия) [14]. Для идентификации чистых культур, выделенных в диагностически значимом титре (10^5 КОЕ/мл и выше для бактериальных культур и 10^3 КОЕ/мл и выше для грибов рода *Candida*), использован автоматический бактериологический анализатор «VITEK 2» (BioMérieux, Франция). Резистентность к АМП клинических изолятов микроорганизмов определяли диско-диффузионным методом в соответствии с Клиническими рекомендациями [15].

Методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC500, США) с использованием моноклональных антител с различным набором цветных меток (Beckman Coulter, США) оценивали общее число Т-лимфоцитов ($CD_3^+CD_{19}^-CD_{45}^+$), CD_4^+ Тлимфоцитов ($CD_3^+CD_4^+CD_{45}^+$), CD_8^+ Т-лимфоцитов ($CD_3^+CD_8^+CD_{45}^+$), Т-лимфоцитов с маркерами ранней активации Т-хелперов ($CD_3^+CD_4^+CD_{25}^+CD_{45}^+$) и готовностью Т-лимфоцитов к апоптозу ($CD_3^+CD_{95}^+CD_{45}^+$); В-лимфоцитов ($CD_{19}^+CD_3^-CD_{45}^+$), НК-клеток ($CD_3^-CD_{16}^+CD_{45}^+$). Рассчитывали

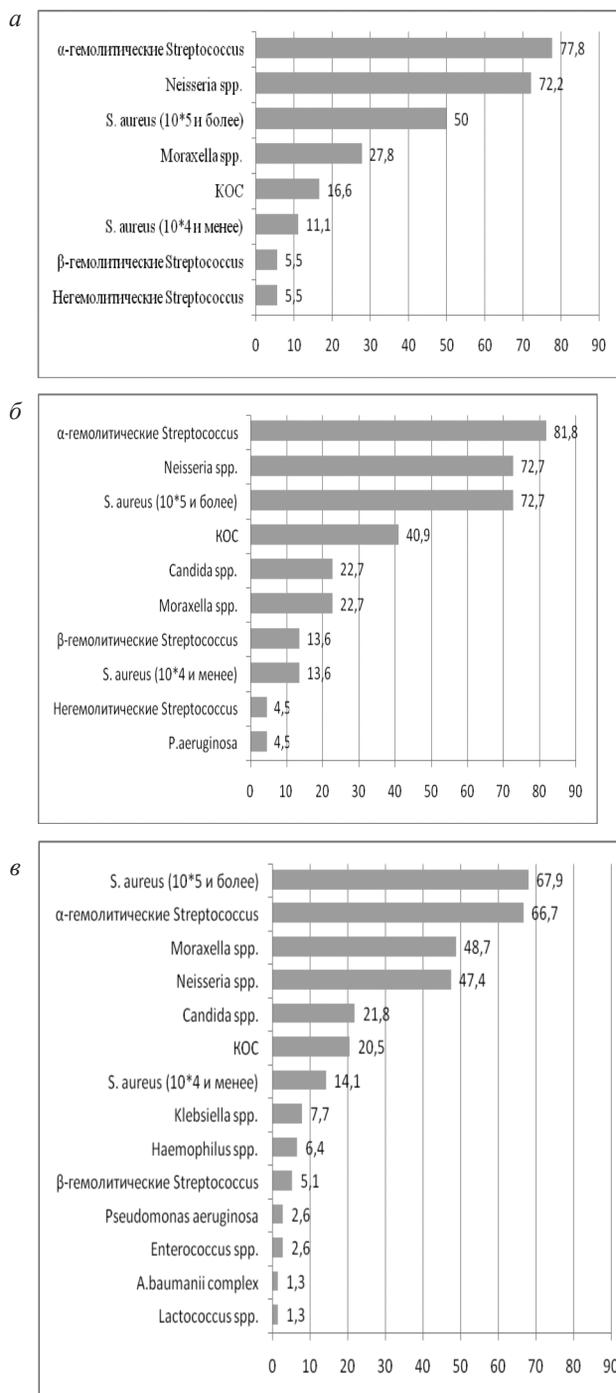
иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по соотношению CD_{4^+}/CD_{8^+} клеток. Кислородзависимую метаболическую активность нейтрофилов оценивали в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Уровень сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в геле (применяли наборы производства ФГУП НПО «Микроген»).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoftInc, США) и MedCalc (версия 9.3.5.0) [16].

Результаты. При обследовании 122 детей с воспалительными заболеваниями ВДП и ГВИ у 118 (96,7%) пациентов обнаружены нарушения иммунного статуса, свидетельствующие о наличии вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС). У большинства (78,7%) обследованных эти нарушения связаны с недостаточностью факторов врождённого иммунитета (снижение количества НК-клеток ($CD_3^-CD_{16}^+CD_{45}^+$), фагоцитарной активности нейтрофилов (изменение спонтанной и/или индуцированной метаболической активности в НСТ-тесте, характеризующем бактерицидный потенциал клеток). Изолированные дефекты врождённого иммунитета выявлены у 14,8% всех обследованных. Эти нарушения иммунного статуса чаще ($p \leq 0,05$) обнаруживали у детей с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ, чем у обследованных только с активными формами ГВИ ($20,0 \pm 5,0\%$ и $10,9 \pm 4,6\%$ пациентов соответственно) (см. таблицу). Изолированные нарушения системы адаптивной защиты зарегистрированы у 18% обследованных, причём наиболее часто ($p \leq 0,05$) их обнаруживали у детей с активными формами ГВИ ($30,4 \pm 6,8\%$ в пределах группы). Эти нарушения связаны, в основном, с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета (процессов созревания и дифференцировки Т-лимфоцитов, значений ИРИ за счёт дисбаланса регуляторных субпопуляций (уменьшение количества CD_4^+ лимфоцитов и увеличение содержания цитотоксических CD_8^+ лимфоцитов)), отклонением от возрастной нормы концентрации сывороточных иммуноглобулинов одного или нескольких классов. Сочетанные нарушения врождённого и адаптивного иммунитета (комбинированные вторичные ИДС) выявлены у большинства (63,9%) обследованных детей, причём примерно с одинаковой частотой у детей с активными формами ГВИ и воспалительными заболеваниями ВДП с активными формами ГВИ ($у 69,2 \pm 5,8\%$ и $58,7 \pm 7,3\%$ пациентов, соответственно).

Иммунологическая недостаточность у детей с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ (абс.(чел.)/%±m)

Диагноз	Врождённый иммунитет	Адаптивный иммунитет	Врождённый и адаптивный иммунитет	Всего
Воспалительные заболевания ВДП с активными формами ГВИ	13 $20,0 \pm 5,0\%$	7 $10,8 \pm 3,9\%$	45 $69,2 \pm 5,8\%$	65 100%
Активные формы ГВИ	5 $10,9 \pm 4,6\%$	14 $30,4 \pm 6,8\%$	27 $58,7 \pm 7,3\%$	46 100%
Воспалительные заболевания ВДП	-	1	6	7



Частота выделения микроорганизмов (в %) у детей с нарушениями иммунитета. а – врождённого; б – адаптивного; в – врождённого и адаптивного.

У 37,7% всех обследованных детей как сопутствующая патология выявлено наличие аллергических и аутоиммунных процессов. Среди детей с указанными видами иммунопатологических процессов наиболее часто (у 62,2% пациентов) они регистрировались на фоне вторичных ИДС по комбинированному типу.

При культуральном исследовании установлено, что на фоне вторичных ИДС на слизистой оболочке носо-

и ротоглотки у 97% обследованных вегетировало одновременно несколько (от двух до шести) видов микроорганизмов в критическом количестве (10^5 КОЕ/мл и более), что свидетельствует об их причастности к воспалительным процессам ВДП. Эти микроорганизмы присутствовали не только у детей с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ, но и при наличии только активных форм ГВИ. Наиболее часто изолированные у обследованных детей штаммы микроорганизмов принадлежали к виду *S. aureus*, бактериям родов α-гемолитические *Streptococcus*, *Neisseria*, *Moraxella*, реже – *Klebsiella* spp. и грибы рода *Candida*. При определении частоты выделения культур в ассоциациях в зависимости от показателей иммунного статуса установлено, что при вторичных ИДС по комбинированному типу, как и при изолированных дефектах врождённого или адаптивного звена иммунной системы, у большинства обследованных (80,0-80,8%) выделяли из ВДП ассоциации из 3-4-х видов микроорганизмов. Только у детей с сочетанными нарушениями иммунного статуса выявляли 5-6 патогенов одновременно (5,1%±2,5).

Наибольшее видовое разнообразие микроорганизмов (14 видов) в различных комбинациях колонизировало слизистую оболочку носо- и ротоглотки детей с вторичными ИДС по комбинированному типу (см. рисунок). При изолированных нарушениях иммунного статуса видовой спектр штаммов микроорганизмов более скуден: при дефектах адаптивного иммунитета выделено 10 патогенов, врождённого – 8 патогенов. Независимо от характера иммунологических изменений, наиболее часто у обследованных детей выделяли α-гемолитические *Streptococcus* (66,7% – 81,8%). Часто от пациентов с изолированными нарушениями врождённого и адаптивного иммунитета выделяли *Neisseria* spp. (72,2% – 72,7%) и *S. aureus* (50,0% – 72,7%), с ИДС по комбинированному типу – *S. aureus* (67,9%) и представители рода *Moraxella* (48,7%).

У 80,3% обследованных детей изолированы штаммы микроорганизмов, обладавшие моно- и полирезистентностью к АМП, использованным при лечении. У большинства пациентов (55,7%), у которых выделяли резистентные к АМП штаммы, изолировали ассоциации из 2-4-х патогенов, включающие различные виды микроорганизмов, резистентные одновременно к одной и той же группе АМП. Наиболее часто у всех представителей микробных ассоциаций выявлена резистентность к макролидам (эритромицин, джозамицин, азитромицин) и β-лактамам (бензилпенициллин, амоксициллин-клавулат, ампициллин, пиперациллин) (у 21 и 13 детей, соответственно), тогда как к фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин) – только у одного пациента. У 64,8% обследованных детей такие сочетания резистентных к АМП штаммов микроорганизмов зарегистрированы на фоне вторичных ИДС по комбинированному типу. У других пациентов микроорганизмы, выделяемые в ассоциациях, проявляли фенотипическую резистентность к различным АМП.

Обсуждение. Воспалительные заболевания респираторного тракта являются одним из наиболее часто

регистрируемых видов патологии у детей, причём они развиваются преимущественно у пациентов с активными формами ГВИ [8]. Герпесвирусы – один из важнейших факторов формирования иммунологической недостаточности, в том числе вирусиндуцированной иммуносупрессии [9, 17]. Это согласуется с нашими данными о том, что среди детей с воспалительными заболеваниями ВДП и активными формами ГВИ вторичные иммунодефицитные состояния обнаружены практически у всех (96,7%) обследованных. Наиболее часто (у 63,9% пациентов) выявляли развитие вторичных ИДС по комбинированному типу (снижение количества НК-клеток, фагоцитарной активности нейтрофилов, выраженный дисбаланс между содержанием регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов и уменьшение их количественного содержания в периферической крови, отклонение от возрастной нормы концентрации сывороточных иммуноглобулинов одного или нескольких классов). Такие изменения иммунологических показателей сопровождались выделением со слизистой оболочки ротоглотки детей широкого видового спектра микроорганизмов, в основном, в ассоциациях из 3-4 и 5-6 патогенов (80,8% и 5,1% соответственно). Независимо от характера иммунологических изменений наиболее часто у обследованных детей выделяли *α*-гемолитические *Streptococcus* (66,7%-81,8%), тогда как у пациентов с изолированными нарушениями либо врождённого, либо адаптивного иммунитета практически с такой же частотой выделяли *Neisseria* spp. (72,2%-72,7%). При дефектах только адаптивного звена иммунитета часто изолировали *S. aureus* и КОС, а у детей с комбинированной недостаточностью – *S. aureus* и представителей рода *Moraxella*.

У большинства (78,7%) обследованных детей выявлена недостаточность врождённого иммунитета как изолированно, так и в сочетании с дефектами адаптивного иммунитета. По всей видимости, индуцированная вирусами герпеса недостаточность врождённого иммунитета способствовала в дальнейшем подавлению факторов адаптивного иммунитета. Это сопровождалось усиленным размножением УПМ респираторного тракта, продукцией ими факторов патогенности и, как следствие, развитием тяжёлых, осложнённых и затяжных форм воспалительных заболеваний ВДП. Все это приводило к необходимости использования антимикробной терапии, под воздействием которой у 80,3% обследованных детей изолированы штаммы микроорганизмов, обладающие моно- и полирезистентностью к АМП. При этом у большинства пациентов (55,7%) изолированы ассоциации из 2-4 патогенов, резистентные одновременно к одной и той же группе АМП (макролидам (эритромицин, джозамицин, азитромицин) и β -лактамам (бензилпенициллин, амоксициллин-клавулат, ампициллин, пиперациллин)).

Совокупность указанных факторов оказывает выраженное повреждающее воздействие на детский организм, что ведёт к формированию иммунопатологических реакций. У 37,7% обследованных детей наблюдалось развитие рецидивирующих аллерги-

ческих и аутоиммунных процессов, причём наиболее часто на фоне комбинированных ИДС, сопровождавшихся усиленным размножением УПМ, особенно α -гемолитических *Streptococcus*, выделяемых у 66,7%-81,8% обследованных детей. В патогенезе аллергических и аутоиммунных реакций важное значение имеет феномен антигенной молекулярной мимикрии микроорганизмов, особенно стрептококков, и некоторых тканей организма хозяина [18]. Формирование иммунопатологических реакций у обследованных детей могло быть связано с усиленной колонизацией респираторного тракта УПМ, особенно доминирующими представителями рода *Streptococcus*, синергичными, по всей видимости, с герпесвирусами.

Заключение. Развитие активных форм ГВИ у детей с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей ведёт к формированию вторичных иммунодефицитных состояний, наиболее часто по комбинированному типу, что способствует усиленной колонизации респираторного тракта детей УПМ при доминировании представителей рода *Streptococcus*, *Neisseria* spp., *S. aureus*, *Moraxella* spp. Формирование антибиотикорезистентности наблюдалось в большинстве случаев у ассоциаций из 2-4 микроорганизмов одновременно к одной и той же группе АМП (макролидам – эритромицин, джозамицин, азитромицин) и β -лактамам (бензилпенициллин, амоксициллин-клавулат, ампициллин, пиперациллин). Совокупность указанных факторов ведёт к формированию в детском организме иммунопатологических реакций, формируя «порочный круг», и приводя к новым эпизодам инфекции. Вышеизложенное указывает на необходимость проведения своевременной клинико-микробиологической диагностики возможных активных форм герпесвирусной инфекции у детей с воспалительными заболеваниями ВДП и определения резистентности к АМП у приоритетных видов УПМ респираторного тракта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Казюкова Т.В., Коваль Г.С., Самсыгина Г.А., Шевченко Н.Н., Котлюков В.К., Панкратов И.В. и др. Часто болеющие дети: современные возможности снижения респираторной заболеваемости. *Педиатрия*. 2012; 91(5): 42–8.
2. Захарова И.Н., Касьянова А.Н., Климов Л.Я., Курьянинова В.А., Симакова М.А., Дедикова О.В. и др. Микриом респираторного тракта: что известно сегодня? *Педиатрия* (Прил. к журн. *Consilium Medicum*). 2018; 4: 10-7. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180129.
3. Prevaes S.M., de Winter-de Groot K.M., Janssens H.M. Steenhuisen Piters W.A., Tramper-Stranders G.A., Anne L. Wyllie A.L. et al. Development of the Nasop-haryngeal Microbiota in Infants with Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (5): 504-15. DOI: 10.1164/rccm.201509-17590C.
4. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А., Нестерова М.В. Микрофлора при заболеваниях ЛОР-органов и нервной системы у больных региона Московской области. *Вестник оториноларингологии*. 2001; 4: 31-5.
5. Wouter A. A., de Steenhuisen Piters, Justyna Binkowska, Debby Bogaert. Early Life Microbiota and Respiratory Tract Infections. *Cell Host. Microbe*. 2020 Aug 12; 28(2):223-32. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.004.
6. Воробьев А.А., ред. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е

- изд., испр. Москва: Медицинское информационное агентство; 2022.
7. Марданлы С.С., Марданлы С.Г., Казаков А.А., Демкин В.В., Затевалов А.М., Миронов А.Ю. Разработка ПЦР-тест-системы для детекции вируса герпеса человека 7 типа. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(11): 658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662.
 8. Пронькина Н.С., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Тихонова Ю.С. Характеристика параметров иммунного статуса у больных хронической герпетической инфекцией с формированием синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5(1): 124-8.
 9. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст- герпесвирусные инфекции: ассоцированность с клиническими синдромами иммунодефицита. *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. 2018; 22(2): 226-34. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
 10. Поворова О.В., Титова Н.Д. Фенотипы иммунного статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2021; 2: 31-9.
 11. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Львов Н.Д., Баринский И.Ф. Спектр маркеров герпесвирусных инфекций и алгоритм их лабораторной диагностики у детей с воспалительными процессами верхних дыхательных путей и лор-органов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(3): 182-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-182-188.
 12. Кусельман А.И., Соловьева И.Л., Костинов М.П., Черданцев А.П., Галич Е.Н., Спассков А.А. и др. Герпетические инфекции у детей. 2-е изд., исправленное и дополненное. Ульяновск: Ульяновский государственный университет; 2021. ISBN: 978-5-88866-838-2.
 13. Левкова Е.А., Савин С.З. Герпес-индуцированные иммунодефицитные болезни у детей (на примере 4 типа герпеса). *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5:24.
 14. Лабинская А.С., Анкирская А.С., Бадлеева М.В., Батуро А.П., Блинкова Л.П., Волина Е.Г. и др. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. Учебное пособие. Для учащихся медицинских училищ, колледжей, слушателей последипломного образования и врачей-лаборантов (4-е изд., стереотипное). СПб: Изд-во Лань; 2021. ISBN 978-5-507-44780-0.
 15. Материалы Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, 2021). <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
 16. Омельченко В.П., Демидова А.А. Информатика, медицинская информатика, статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021.
 17. Халтурина Е.О., Миронов А.Ю. Особенности профиля сывороточных цитокинов у иммунокомпроментированных пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68(2):88-94. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94.
 18. Симонова А.В., Кузьменко Л.Г., Лебедева И.С., Баранова И.Д., Арзымова В.В. Хронические инфекции: инновационные идеи в области патогенеза, лечения, вакцинации. *Лечащий врач*. 2012; 10: 41-3.
 3. Prevaes S.M., de Winter-de Groot K.M., Janssens H.M., Steenhuisen Pijters W.A., Tramper-Stranders G.A., Anne L. Wyllie A.L. et al. Development of the nasop-haryngeal microbiota in infants with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016; 193 (5): 504-15. DOI: 10.1164/rccm.201509-17590C.
 4. Mironov A.Yu., Savitskaya K.I., Vorob'ev A.A., Nesterova M.V. Microflora in diseases of ENT organs and CNS diseases in patients living in the Moscow region. *Vestnik otorinolaringologii*. 2001; 4:31-5. (in Russian)
 5. Wouter A.A., de Steenhuisen Pijters, Justyna Binkowska, Debby Bogaert. Early life microbiota and respiratory tract infections. *Cell Host. Microbe*. 2020; 28(2):223-32. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.004.
 6. Vorob'ev A.A., ed. Medical microbiology, virology and immunology. Textbook for medical university students. 3rd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2022. (in Russian)
 7. Mardanly S.S., Mardanly S.G., Kazakov A.A., Demkin V.V., Zatevalov A.M., Mironov A.Yu. Development of a PCR assay for the detection of human herpes virus type 7. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(11): 658-62. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-11-658-662. (in Russian)
 8. Pron'kina N.S., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Tikhonova Yu.S. Characteristics of the immune status in patients with chronic herpetic infection with the formation of chronic fatigue syndrome and immune dysfunction. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013; 5(1): 124-8. (in Russian)
 9. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *Vestnik Rossiyskogo universiteta Druzhby narodov*. 2018; 22(2): 226-34. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234. (in Russian)
 10. Povorova O.V., Titova N.D. Phenotypes of immune status in children with recurrent respiratory infections. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021; 2: 31-9. (in Russian)
 11. Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., L'vov N.D., Barinskiy I.F. The spectrum of markers of herpes viral infections and algorithm of their laboratory diagnostic in children with inflammatory processes of upper respiratory ways and ENT-organs. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2017; 62(3): 182-8. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-3-182-188. (in Russian)
 12. Kusel'man A.I., Solovieva I.L., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Galich E.N., Spasskov A.A. et al. Herpetic infections in children [Gerpeticheskie infektsii u detey]. 2nd ed. Ul'yanovsk: Ul'yanovskiy gosudarstvennyi universitet ; 2021. ISBN 978-5-88866-838-2. (in Russian)
 13. Levkova E.A., Savin S.Z. Herpes-induced immunodeficiency disorders in children (for case of human herpes virus type 4). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; 5:24. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25135> (01.02.2017). (in Russian)
 14. Labinskaya A.S., Ankiorskaya A.S., Badleeva M.V., Baturо А.Р., Blinkova L.P., Volina E.G. et al. Private medical microbiology with the technique of microbiological research Textbook. For students of medical schools, colleges, students of postgraduate education and laboratory assistants (4th ed., stereotypical). St. Petersburg: Lan'; 2021. ISBN 978-5-507-44780-0. (in Russian)
 15. Materials of the European Committee for the determination of susceptibility to AMPs (EUCAST, 2021) – <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>.
 16. Omel'chenko V.P., Demidova A.A. Informatics, medical informatics, statistics. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (in Russian)
 17. Khalturina E.O., Mironov A.Yu. Features of serum cytokines profile in immunocomposed patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68(2):88-94. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94. (in Russian)
 18. Simonova A.V., Kuzmenko L.G., Lebedeva I.S., Baranova I.D., Arzyamova V.V. Chronic infections: innovative ideas in the field of pathogenesis, treatment, vaccination. *Lechashchiy vrach*. 2012; 10: 41-3. (in Russian)

REFERENCES

1. Kazyukova T.V., Koval G.S., Samsygina G.A., Shevchenko N.N., Kotlukov V.K., Pankratov I.V. et al. Frequently ill children: modern possibilities of reducing respiratory morbidity. *Pediatrics*. 2012; 91(5): 42-8. (in Russian)
2. Zakharova I.N., Kas'yanova A.N., Klimov L.Ya. Kurianinova V.A., Simakova M.A., Dedikova O.V. et al. Respiratory tract microbiome: what is known today? *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 4: 10-7. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180129. (in Russian)